

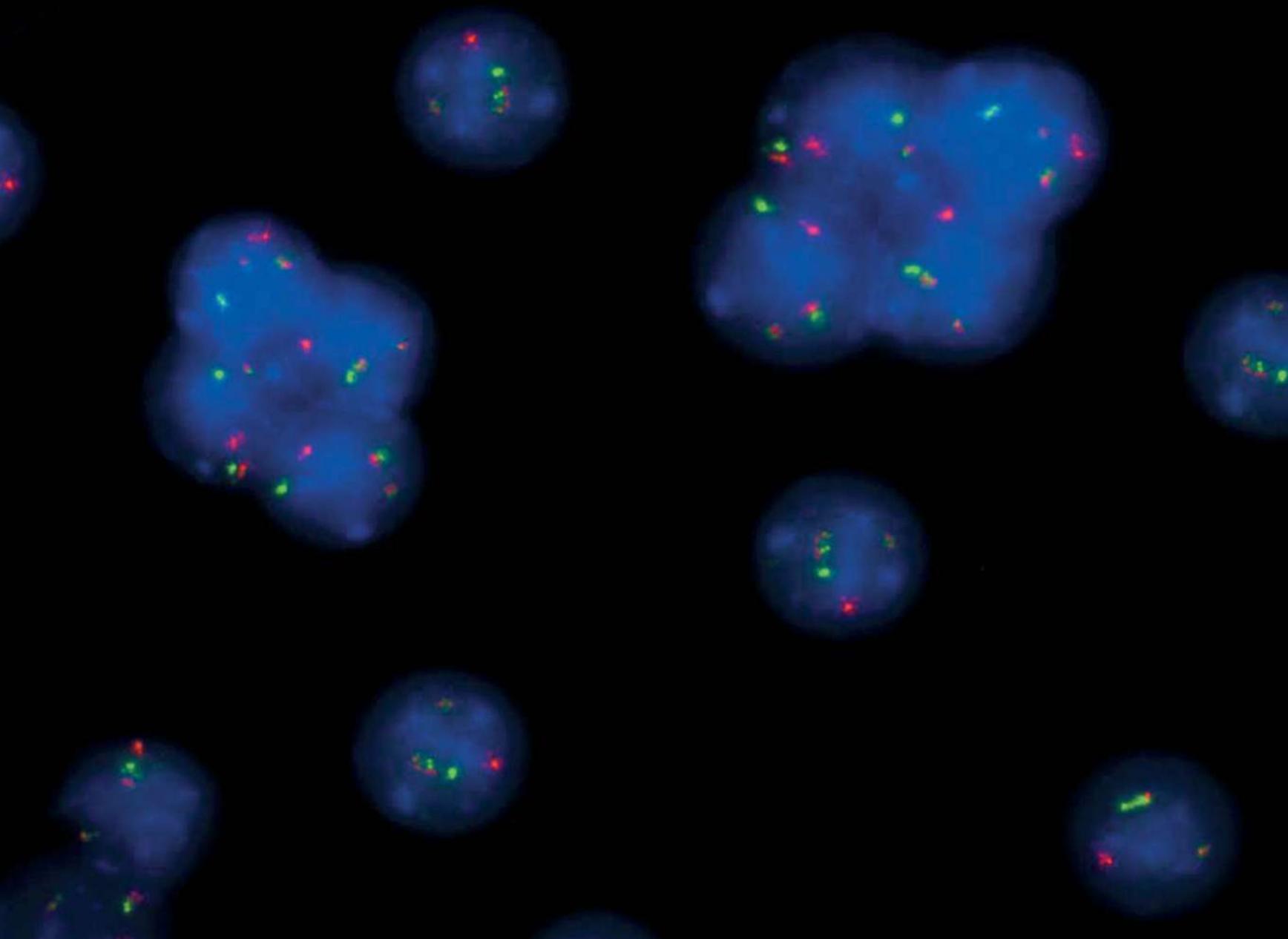
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

65.4. 2020

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



Для пациентов с миелофиброзом

Увеличить выживаемость* Улучшить качество жизни** Выбор очевиден – ДЖАКАВИ®



По данным исследований COMFORT II и II у пациентов, получавших Джакави®, отмечено снижение риска смерти на 30 % по сравнению с пациентами, получавшими наилучшую доступную терапию (медиаина DB 5,3 года по сравнению с 3,8 года соответственно; отношение риска [HR] 0,70 [95% ДИ: 0,54–0,91]; $p = 0,0065$)¹

** По результатам исследования T.Palandri, через 3 и 6 месяцев после начала лечения Джакави® ответ со стороны симптоматики был отмечен у 315 из 402 (78,4 %) и 294 из 344 (85,5 %) пациентов²

Джакави® одобрен для лечения пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, а также лечение пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости.³

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С КРАТКИМ ОПИСАНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литературные источники: 1. Verstovsek S et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology* (2017) 10:156.
2. F. Palandri et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017 Jun 23;8(45):79073-79086. 3. Инструкция по применению

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



000 «Новartis Фарма», 125315 Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3,
Тел.: +7 495 9671270; Факс: +7 495 9671268
www.novartis.ru



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДЖАКАВИ® РУКСОЛИТИНИБ

Таблетки 5 мг, 15 мг, 20 мг. РУ: ПП-0020208

Примечание. Перед назначением препарата, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

Показания. Лечение пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Лечение пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости.

Способ применения и дозы. До начала лечения препаратом Джакави® должен быть произведен подсчет форменных элементов крови. Абсолютное число форменных элементов крови необходимо контролировать каждые 2-4 недели во время подбора дозы руксолитиниба и далее по клиническим показаниям. Препарат Джакави® применяется внутрь дважды в сутки, в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Джакави® для пациентов с первичным миелофиброзом) составляет 15 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $100-200 \times 10^9/\text{л}$; и 20 мг 2 раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с истинной полицитемией 10 мг 2 раза в день. Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 5 мг 2 раза в день, с последующей титрацией дозы, которую проводят с осторожностью. Лечение должно быть приостановлено при повышении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (для пациентов с первичным миелофиброзом) и пациентов с истинной полицитемией) или при снижении концентрации гемоглобина в крови $<80 \text{ г/л}$ (для пациентов с истинной полицитемией). Следует рассмотреть возможность снижения дозы при снижении концентрации гемоглобина в крови $<120 \text{ г/л}$ у пациентов с истинной полицитемией, при снижении концентрации гемоглобина в крови $<100 \text{ г/л}$ – снижение дозы рекомендовано. Рекомендовано снижение дозы при развитии тромбоцитопении и в случае, если препарат Джакави® применяется одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4 или с двойными умеренными ингибиторами/индукторами СYP2C9 и СYP3A4 следует избегать одновременного применения руксолитиниба с фунгицидами в дозе, превышающей 200 мг в день. В случае терапевтической необходимости и, если количество тромбоцитов и нейтрофилов является достаточным, приемлемая доза

Джакави® может быть увеличена максимально на 5 мг 2 раза в день. Начальная доза не должна повышаться в течение первых 4 недель лечения, и затем не чаще чем 1 раз в 2 недели. Максимальная доза препарата Джакави® составляет 25 мг 2 раза в день внутрь. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется положительный терапевтический эффект.

У пациентов с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза, основанная на числе тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Пациенты с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью, получающие Джакави®, должны тщательно наблюдаться, и при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций. У пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекции дозы препарата не требуется.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к руксолитинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Возраст младше 18 лет.

Предостережения.

Снижение числа форменных элементов крови: Лечение препаратом Джакави® может приводить к развитию гематологических нежелательных реакций, включающих тромбоцитопению, анемию и нейтропению. Рекомендуются контролировать число форменных элементов крови. Необходимо снижение дозы или временной приостановки приема препарата Джакави® при развитии у пациентов тромбоцитопении, анемии или нейтропении. **Инфекции:** У пациентов, получающих терапию препаратом Джакави®, зарегистрированы серьезные случаи бактериальных, микобактериальных, грибковых, вирусных и других оппортунистических инфекций. Перед применением препарата Джакави® следует оценить риск развития серьезных инфекций. Следует тщательно наблюдать пациентов, получающих препарат Джакави®, для выявления симптомов инфекции и в случае необходимости незамедлительно начать соответствующее лечение. Следует помнить о возможности развития латентной или латентной формы туберкулеза. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациента для выявления латентной или латентной формы туберкулеза в соответствии с местными клиническими рекомендациями. Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получающих препарат Джакави®. Врачи должны настороженно относиться к нейроракситарическим сим-

птомам, позволяющим предположить ПМЛ. При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата Джакави® до исключения данного диагноза. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, получающих препарат Джакави®, отмечалось увеличение титра ДНК вируса гепатита. Лечение и контроль состояния пациентов с хроническим вирусным гепатитом В следует проводить в соответствии с общепринятыми стандартами клинической практики. **Эссенциальные новообразования кожи:** за исключением меланомы: При применении препарата Джакави® сообщалось о случаях развития эссенциальных новообразований кожи, за исключением меланомы. Рекомендуются проводить периодическое обследование кожных покровов. **Изменение липидного профиля:** Отмечено увеличение концентрации липидов, включая увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, ассоциированных с лечением препаратом Джакави®. Рекомендован контроль липидного профиля и коррекция дислипидемии в соответствии с местными клиническими рекомендациями. **Печеночная и почечная недостаточность:** Вследствие повышения показателя значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) препарата Джакави® у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, доза препарата Джакави® у данной группы пациентов должна быть снижена.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Препарат Джакави® противопоказан к применению в период беременности и грудного вскармливания. Пациенткам фертильного возраста во время терапии препаратом Джакави® рекомендовано использовать методы контрацепции.

Взаимодействие. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Джакави® одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4. В случае, если препарат Джакави® применяется одновременно с мощными ингибиторами СYP3A4 или с двойными умеренными ингибиторами/индукторами СYP2C9 и СYP3A4. Следует избегать одновременного применения руксолитиниба с фунгицидами в дозе, превышающей 200 мг в день.

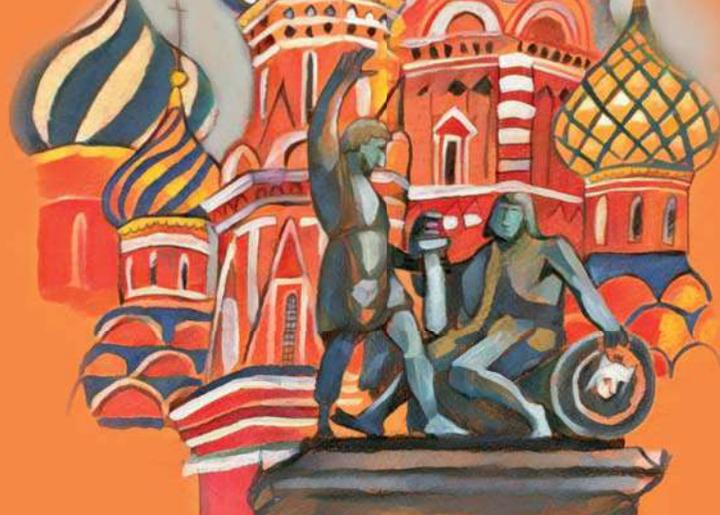
Побочное действие. Очень часто ($\geq 10\%$): инфекции мочевыводящих путей, анемия тромбоцитопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, гингивит/пародонтит, головкружение, вертиго, головная боль, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, подострый миокардит, увеличение массы тела, мышечные спазмы, усталость. Часто ($1-10\%$): пневмония, нарушение равновесия, инфекция, выжженная Негрег стопа, метеоризм, запор, повышение АД, астма, отек, артрит. Нечасто: туберкулез, болезнь Менджера.

I Международный
междисциплинарный конгресс

Менеджмент крови пациента в клинической медицине

1-2 июня 2021 г.

Москва, Олимпийский проспект,
д. 18/1 AZIMUT Отель Олимпик Москва



Автор иллюстрации Кирсанова Т.В.

Уважаемые коллеги!

1-2 июня 2021 г. приглашаем вас принять участие в I Международном междисциплинарном конгрессе «Менеджмент крови пациента в клинической медицине».



Президент конгресса
Сухих Геннадий Тихонович
Д.м.н., профессор, академик РАН



Председатель научного комитета конгресса
Федорова Татьяна Анатольевна
Д.м.н., профессор, президент НАС МКП

Организаторы



ФГБУ "Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академик В.И. Кулакова"
Минздрава РФ



Национальная ассоциация специалистов
менеджмента крови пациента

При поддержке



Министерство здравоохранения Российской
Федерации



Национальный фонд развития здравоохранения



Координационный центр по донорству крови при
Общественной палате РФ



Российское общество акушеров-гинекологов

Российская ассоциация трансфузиологов



Ассоциация колопроктологов России



Ассоциация анестезиологов-реаниматологов

В работе Конгресса примут участие ученые и практикующие врачи в следующих областях:



Акушерство
и гинекология



Онкология



Кардио-
и нейрохирургия



Гематология



Ортопедия и
травматология



Экстракорпора-
льная
детоксикация
и гемодиализ



Трансфузиология



Колопрокто-
логия и общая
хирургия



Анестезиология
реаниматология

Мероприятие проходит аккредитацию в **Совете НМО**. Регистрация на сайте mkpcongress.medguru.studio

Участие в Конгрессе — **бесплатно**. Материалы Конгресса — 2 000р



Med Guru
Иллюстрация: Кирсанова Т.В.

По вопросам спонсорского участия:
7 (967) 003-69-46

По вопросам участия в Конгрессе:
managermkp@medguru.studio

Журнал представлен
в международной базе данных Scopus
(Gematologiya i Transfuziologiya) и в российской базе
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Импакт-фактор (РИНЦ) — 0,898

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Гематология и трансфузиология» включен в перечень
ведущих научных рецензируемых журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук
и ученой степени доктора наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Некоммерческое партнерство содействия развитию
гематологии и трансплантации костного мозга
«Национальное гематологическое общество»

Периодичность издания: 4 номера в год
Префикс DOI: 10.35754

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Телефоны: 89268163887, 89166812291
e-mail: o.levchenko@hjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.
Корректоры Пигулевская И. С., Зелексон Л. А.
Верстка Чорненко С. И.

Дизайн Чулкова И. Г.

Формат 230x297 мм
Тираж 1500 экз.
Выход в свет: 9.12.2020

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666
от 16 апреля 2018 года

Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4
тел./факс: +7(499)754-99-94
<https://neicon.ru/>

Объединенный каталог
«Пресса России»: индекс 41284

Подписка через интернет: www.pressa-rl.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
Журнал открыт для ознакомления на сайте
<https://www.hjournal.ru/>

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2020. Т. 65. №4, 363–526

© Федеральное государственное бюджетное учре-
ждение «Национальный медицинский исследова-
тельский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

Обобщение научных и практических достижений в области гематологии и трансфузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

Международный журнал «Гематология и трансфузиология» публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации гемопозитических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологических исследований, интенсивной терапии критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросов производственной трансфузиологии, а именно получения и тестирования компонентов крови, их клинического применения при различных заболеваниях.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Савченко Валерий Григорьевич

главный внештатный специалист-гематолог МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

к.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

к.м.н. зав. методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель консультативной трансфузиологической бригады ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москва» (Москва, Россия)

Гапонова Татьяна Владимировна, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, заместитель генерального директора по трансфузиологии — заведующая отделом трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, директор Института рака Розвелла Парка (Баффало, США)

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра Alta Bates Summit Medical Center (Беркли, Калифорния, США)

Купряшов Алексей Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «КБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Москва, Россия)

Судариков Андрей Борисович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Трахтман Павел Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Тумян Гаяне Сепуговна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Чернов Вениамин Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАЕН, профессор, заведующий научно-консультативным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., зам. заведующего консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Байков Вадим Валентинович, д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Бигильдеев Алексей Евгеньевич, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бидерман Белла Вениаминовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бондаренко Сергей Николаевич, к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гаврилина Ольга Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гармаева Татьяна Цыреновна, д.м.н., заместитель генерального директора по организационно-методической работе и взаимодействию с регионами Российской Федерации, заведующий научно-организационным отделом по гематологии, трансфузиологии, донорству ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Головкина Лариса Леонидовна, д.м.н., заведующая лабораторией трансфузиологической иммуногематологии, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

Двирник Валентина Николаевна, к.м.н., заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Джулакян Унан Левонович, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дубинкин Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий специалист группы трансфузионной биотехнологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Ефимов Григорий Александрович, д.б.н., заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Научный руководитель отделения онкогематологии НИИ гематологии и переливания крови республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кузьмина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии Клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Куликов Сергей Михайлович, к.т.н., заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Луговская Светлана Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Магомедова Аминат Умарасхабовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Маккарти Филип, профессор онкологии и внутренней медицины Института рака (Розвелл Парк Баффало, США)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Михайлова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Нидервайзер Дитгер, профессор медицины, руководитель отдела гематологии и онкологии университетского госпиталя (Лейпциг, Германия)

Обухова Татьяна Никифоровна, к.м.н., заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Салимов Эмин Львович, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

Сметанина Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Туполева Татьяна Алексеевна, д.м.н., заведующая отделом вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фидарова Залина Таймуразовна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фоа Робин, д.м.н., профессор гематологии, руководитель отдела гематологии Римского университета «La Sapienza» (Рим, Италия)

Хаманова Екатерина Георгиевна, д.б.н., заведующая лабораторией тканевого типирования, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Хелльман Ричард, преподаватель клинической медицины в больнице Лоренс Мемориал (Нью-Йорк, США)

Хольцер Дитер, профессор медицины и гематологии университета Франкфурта, вице-президент Европейской школы гематологии и европейской и немецкой сети специалистов по лейкозам, координатор европейской рабочей группы острого лимфобластного лейкоза у взрослых (Франкфурт-на-Майне, Германия)

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ОКБ № 1 (Екатеринбург, Россия)

Шипунова Ирина Николаевна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

The journal is presented in the international database of Scopus (Gematologiya i Transfuziologiya) and Russian database RSCI (Russian science citation index)

IF (RISC) – 0,898

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

FOUNDERS

National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation
125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4

Non-profit partnership of assistance to development of hematology and bone marrow transplantation «National Society of Hematology»

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4
National Research Center for Hematology, Moscow

Phone: +7(495) 921-22-04
E-mail: ht@hjournal.ru

Science editor Galstyan G. M.
Correctors Pigulevskaya I. S., Zelekson L. A.
Layout of Chornenkiy S. I.

Design by Chulkova I. G.

Format 230x297 mm
Printed copies 1500
Publication: 9.12.2020

The journal is registered in Roskomnadzor of the Russian Federation Registrations certificate
PI No. FS77-72666 dated April 16, 2018

NEICON ISP Ltd, Letnikovskaya str., 4,
bldng 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284
Subscription via the Internet: www.pressa-rf.ru
Subscription to the electronic version of the journal: elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2020. Vol. 65. No.4, 363–526

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

Hematology and Transfusiology is a peer-reviewed scholarly journal aimed at presenting scientifically and practically significant research findings in the field of hematology and transfusiology, as well as at advancing professional competencies of physicians of various specialities.

Hematology and Transfusiology is an international peer-reviewed scholarly journal aimed publishes original research papers, reviews, clinical cases and lecture notes pertaining to a broad range of problems in the fields of hematology, hemostasiology and transfusiology. Among them are the physiology and pathophysiology of hematopoiesis, myelopoiesis, immunohematology; conditions and diseases caused by impaired platelet function and number, congenital and acquired disorders of coagulation and fibrinolysis, thrombosis, thrombophilia; therapy with anticoagulants and disaggregants; problems of oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, experimental biology and experimental therapy; epidemiological studies of blood system diseases, intensive therapy of critical conditions that arise due to various blood system diseases; issues of industrial transfusion, i.e. production of plasma and blood components for treating various diseases and conditions.

EDITOR-IN-CHIEF

Valery G. Savchenko

Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Hematology Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

Dr. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Department of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work, Head of the Intensive High-Dose Chemotherapy Department for patients with Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Accreditation and Simulation Centre, National Medical Hematology Research Centre (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

Andrei Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Head of the Transfusiology Advisory Team of the City Clinical Hospital No. 52, (Moscow, Russia).

Tatyana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Director for Transfusiology, Head of the Department of Transfusiology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Andrei V. Gudkov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Director of the Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Dose Lymphoma Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic Therapy National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Oleg I. Kryzhanovskiy, Cand. Sci. (Med.), Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

Alexey A. Kupryashov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

Alexey A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research and Innovations, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Evgeny A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Head of the day care Department of Hematology, Chemotherapy and Oncology, Botkin Moscow City Hospital (Moscow, Russia).

Elena N. Parovchnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Chair of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia).

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology, Procurement

and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Gayane S. Tumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Chair of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" (Moscow, Russia).

Veniamin M. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Scientific Consulting Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

EDITORIAL COUNCIL

Olga V. Aleinikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology (Minsk, Belarus).

Lyubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Vadim V. Baikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Pathology Department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Alexey E. Bigildeev, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Federal Medical Research Center of Hematology (Moscow, Russia).

Sergey N. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy for High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Olga A. Gavrilina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana Ts. Garmaeva, Deputy Director for Organizational and Methodological Work and Cooperation with Regions of the Russian Federation, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Larisa L. Golovkina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Transfusion Immune Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Sergey V. Gritsaev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency (St. Petersburg, Russia).

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Hunan L. Julhakyany, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications After Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Igor V. Dubinkin, Cand. Sci. (Biol.), Leading specialist of the Transfusion Biotechnology Group, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Grigory A. Efimov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Transplant Immunology Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Eldor D. Iskhakov, Dr. Sci. (Med.), Department of Hematology and Transfusiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education; Research Supervisor, Department of Oncohematology, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Chief Doctor for Hematology, Oncohematology and Rheumatology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Svetlana A. Lugovskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia).

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Orphan Diseases Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Philip McCarthy, MD, Prof. of Oncology and Internal Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Mikhail A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of the Higher School of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Elena A. Mikhailova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Dietger Niederwieser, MD, Professor of Medicine, Head of the Department of Hematology and Oncology, Leipzig University Clinic (Leipzig, Germany).

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood and its Component Banking; Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia).

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Tatyana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Virological Diagnostics, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology, (Moscow, Russia).

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of day hospital for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Robin Foa, MD, Professor of Hematology, Head of the Department of Hematology, University of Rome "La Sapienza" (Rome, Italy)

Ekaterina G. Khamaganova, Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Richard M. Hellman, MD, Prof. of Hematology and Medical Oncology, Lawrence Memorial Hospital (New London, USA).

Dieter Hoelzer, MD, PhD, Prof. of Internal Medicine, University of Frankfurt; Vice-President of the European School of Hematology and the European and German Network of Specialists on Leukemia; Coordinator of the European Working Group for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (Frankfurt, Germany)

Grigoriy A. Tsaurov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia)

Irina N. Shipunova, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

370–385 Туркина А. Г., Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Цыба Н. Н., Голенков А. К., Высоцкая Л. Л., Быкова А. В., Немченко И. С., Гусарова Г. А., Поспелова О. М., Гурьянова М. А., Мартынкевич И. С., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б., Куликов С. М., Савченко В. Г.

Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ

386–402 Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Афанасьева К. С., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Бакин Е. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., [Афанасьев Б. В.](#)

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у больных хроническим миелолейкозом

403–416 Галстян Г. М., Спиринов М. В., Дроков М. Ю., Костина И. Э., Мангасарова Я. К.
Преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом, у гематологических больных с синдромом верхней полой вены

417–430 Абрамова А. В., Гальцева И. В., Михайлова Е. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Олигоклональность и субпопуляционный состав Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией

431–443 Луцик Н. С., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Куликов С. М., Чабаяева Ю. А., Яцык Г. А.
Возможности магнитно-резонансной томографии всего тела для диагностики и контроля лечения больных множественной миеломой

444–459 Кашлакова А. И., Паровичникова Е. Н., Бидерман Б. В., Сидорова Ю. В., Чабаяева Ю. А., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Кохно А. В., Соколов А. Н., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Савченко В. Г.
Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения

CONTENTS

Original articles

Turkina A. G., Petrova A. N., Chelysheva E. Yu., Shukhov O. A., Tsyba N. N., Golenkov A. K., Vysotskaia L. L., Bykova A. V., Nemchenko I. S., Gusarova G. A., Pospelova O. M., Gurianova M. A., Martynkevich I. S., Abdullaev A. O., Sudarikov A. B., Kulikov S. M., Savchenko V. G.

A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy

Morozova E. V., Vlasova Y. I., Barabanshikova M. V., Afanaseva K. S., Iurovskaia K. S., Gindina T. L., Barchatov I. M., Alyanskiy A. L., Bakin E. A., Bondarenko S. N., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S., [Afanasyev B. V.](#)

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in chronic myeloid leukaemia

Galstyan G. M., Spirin M. V., Drovkov M. Yu., Kostina I. E., Mangasarova Ya. K.

Advantages and disadvantages of femoral port systems in hematological patients with superior vena cava syndrome

Abramova A. V., Galtseva I. V., Mikhailova E. A., Kapranov N. M., Davydova Yu. O., Fidarova Z. T., Troitskaya V. V., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G.

Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia

Lutsik N. S., Mendeleeva L. P., Solovlev M. V., Kulikov S. M., Chabaeva Yu. A., Yatsyk G. A.

Whole-body magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment monitoring in multiple myeloma

Kashlakova A. I., Parovichnikova E. N., Biderman B. V., Sidorova Y. V., Chabaeva Y. A., Troitskaya V. V., Lukianova I. A., Kokhno A. V., Sokolov A. N., Sudarikov A. B., Obukhova T. N., Savchenko V. G.

Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia

Обзоры литературы

460–472 Гальцева И. В., Давыдова Ю. О., Паровичникова Е. Н.
Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами

473–482 Чеботарева Н. В., Бернс А. С., Лебедева М. В., Моисеев С. В.
Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом

Клинические наблюдения

483–500 Королева Д. А., Габеева Н. Г., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Цыганкова С. В., Булыгина Е. С., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Первый опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене TP53

501–513 Рыбина О. В., Шавель Ю. А., Петренко А. А., Галайко М. В., Литвиненко М. С., Егорков В. Е., Губкин А. В.
Развитие множественной миеломы и хронического миелолейкоза у одной больной

514–526 Горбачева А. М., Шкляев С. С., Еремкина А. К., Братчикова А. А., Мокрышева Н. Г.
Анемия при первичном гиперпаратиреозе

Review articles

Galtseva I. V., Davydova Y. O., Parovichnikova E. N.
Detection of measurable residual disease in adults with acute leukaemia

Chebotareva N. V., Berns A. S., Lebedeva M. V., Moiseev S. V.
Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome

Case reports

Koroleva D. A., Gabeeva N. G., Drovkov M. Yu., Vasilyeva V. A., Biderman B. V., Tsygankova S. V., Bulygina E. S. 2, Galstyan G. M., Sudarikov A. B., Obukhova T. N., Kuzmina L. A., Zvonkov E. E., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G.
The first experience of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma with a mutation in TP53 gene

Rybina O. V., Shavel Yu. A., Petrenko A. A., Galaiko M. V., Litvinenko M. S., Egorkov V. E., Gubkin A. V.
Coexistence of multiple myeloma and chronic myeloleukosis in one patient

Gorbacheva A. M., Shklyayev S. S., Eremkina A. K., Bratchikova A. A., Mokrysheva N. G.
Anaemia in primary hyperparathyroidism

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

Туркина А. Г.¹, Петрова А. Н.^{1*}, Чельшева Е. Ю.¹, Шухов О. А.¹, Цыба Н. Н.¹, Голенков А. К.², Высоцкая Л. Л.², Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Гусарова Г. А.¹, Поспелова О. М.¹, Гурьянова М. А.¹, Мартынкевич И. С.³, Абдуллаев А. О.¹, Судариков А. Б.¹, Куликов С. М.¹, Савченко В. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», 129110, Москва, Россия

³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) привело к радикальному изменению прогноза у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В связи с нежелательными явлениями терапии ИТК и затратами, связанными с лечением, актуальным является вопрос о возможности прекращения терапии ИТК.

Цель: оценить результаты наблюдения больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 98 больных ХМЛ в хронической фазе, соответствующих следующим критериям: терапия любыми ИТК длительностью ≥ 3 лет, глубокий молекулярный ответ (МО, $BCR-ABL \leq 0,01$ % IS) длительностью ≥ 2 лет. После прекращения терапии ИТК количественная оценка $BCR-ABL$ проводилась ежемесячно в первые 6 месяцев наблюдения, каждые 2 месяца до 1 года и каждые 3 месяца, начиная со второго года наблюдения. Терапию возобновляли при потере большого МО (БМО, $BCR-ABL \geq 0,1$ % IS).

Результаты. Потеря БМО после отмены ИТК отмечалась у 48 (49 %) больных. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии составила 52 % через 24 месяца при медиане наблюдения 35 месяцев (23–52 месяца). Факторами, достоверно связанными с сохранением БМО после отмены терапии, были длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО и глубина МО на момент прекращения лечения. Не обнаружено достоверного влияния на вероятность сохранения ремиссии без молекулярного рецидива следующих факторов: пол, возраст, группа риска по Sokal, вид и линия терапии ИТК на момент отмены, а также резистентность к иматинибу в анамнезе. БМО был восстановлен у всех 48 больных, возобновивших терапию ИТК вследствие молекулярного рецидива. У 65 % больных перед прекращением лечения наблюдались нежелательные явления терапии ИТК, которые полностью разрешились у всех больных к 6 месяцам наблюдения. У 42 % больных наблюдался скелетно-мышечный болевой синдром («синдром отмены») в период наблюдения без терапии ИТК, который не привел к возобновлению ИТК ни у одного больного. Развитие «синдрома отмены» ассоциировалось со старшим возрастом и более длительным сроком терапии ИТК перед прекращением лечения.

Заключение. Выживаемость без молекулярного рецидива у больных ХМЛ в ремиссии без лечения (РБЛ) сопоставима с данными других исследований. Безопасность наблюдения в РБЛ подтверждается отсутствием случаев прогрессии заболевания и восстановлением БМО после возобновления терапии ИТК у 100 % больных.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, глубокий молекулярный ответ, ремиссия без лечения

Конфликт интересов: Туркина А. Г.: предоставление консультаций компаниям «Новартис», «Пфайзер», «Фьюжн Фарма»; Чельшева Е. Ю.: предоставление консультаций «Фьюжн Фарма», проведение лекций для компании «Новартис»; Шухов О. А.: предоставление консультаций и проведение лекций для компаний «Новартис», «Пфайзер»; Петрова А. Н., Цыба Н. Н., Голенков А. К., Высоцкая Л. Л., Быкова А. В., Немченко И. С.,

Гусарова Г. А., Поспелова О. М., Гурьянова М. А., Мартынкевич И. С., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б., Куликов С. М., Савченко В. Г. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в качестве протокола клинической апробации МЗ РФ «Метод наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования», ID № 18-10. Дополнительные финансовые средства не привлекались.

Для цитирования: Туркина А.Г., Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Цыба Н.Н., Голеньков А.К., Высоцкая Л.Л., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Поспелова О.М., Гурьянова М.А., Мартынкевич И.С., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Куликов С.М., Савченко В.Г. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 370–385. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385>

A PROSPECTIVE STUDY OF THE MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA UPON WITHDRAWAL OF TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY

Turkina A. G.¹, Petrova A. N.¹, Chelysheva E. Yu.¹, Shukhov O. A.¹, Tsyba N. N.¹, Golenkov A. K.², Vysotskaia L. L.², Bykova A. V.¹, Nemchenko I. S.¹, Gusarova G. A.¹, Pospelova O. M.¹, Gurianova M. A.¹, Martynkevich I. S.³, Abdullaev A. O.¹, Sudarikov A. B.¹, Kulikov S. M.¹, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

³Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The advent of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in clinical practice drastically improved prognosis in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). Adverse events of the TKI therapy and its high financial burden warrant the trend to gradually abandon this treatment.

Aim. To assess the results of CML patient monitoring after the withdrawal of TKI therapy.

Patients and methods. This prospective study included 98 chronic phase CML patients satisfying the criteria: any receiving of TKI therapy for ≥ 3 years; deep molecular response (DMR, $BCR-ABL \leq 0.01$ % IS) during ≥ 2 years. The withdrawal was followed by quantitative $BCR-ABL$ estimation performed monthly for the first 6 months of the survey, bimonthly for 1 year and every 3 months from the second year onwards. Therapy was resumed at a loss of major molecular response (MMR, $BCR-ABL \geq 0.1$ % IS).

Results. The MMR loss upon the TKI withdrawal was observed in 48 (49 %) patients. Survival without MMR loss was 52 % past 24 months since withdrawal, with a median of 35 months (23–52). The duration of therapy, MR and the MR depth at the time of withdrawal significantly correlated with a conserved post-therapy MMR. Gender, age, a Sokal risk group, type and line of TKI therapy at withdrawal, and imatinib resistance in history were not observed to significantly impact molecular relapse-free remission. MMR was recovered in all 48 patients with TKI therapy resumed in molecular relapse. In 65 % of the patients, adverse therapy events observed during treatment completely resolved by 6 months of post-therapy monitoring. Musculoskeletal pain (withdrawal syndrome, WS) was reported in 42 % patients in the post-therapeutic period, which did not lead to TKI resumption. The WS development correlated with an elder age and longer therapy prior to withdrawal.

Conclusion. Molecular relapse-free survival in CML patients with treatment-free remission (TFR) is comparable to other published evidence. Monitoring safety during TFR is attested by the lack of disease progression and MMR recovery upon TKI resumption in all patients.

Keywords: chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors, deep molecular response, treatment-free remission

Conflict of interest: A.G. Turkina: counselling for Novartis, Pfizer, Fusion Pharma; E.Yu. Chelysheva: counselling for Fusion Pharma, lecturing for Novartis; O.A. Shukhov: counselling and lecturing for Novartis, Pfizer; A.N. Petrova, N.N. Tsyba., A.K. Golenkov, L.L. Vysotskaya, A.V. Bykova, I.S. Nemchenko, G.A. Gusarova, O.M. Pospelova, M.A. Guryanova, I.S. Martynkevich, A.O. Abdullaev, A.B. Sudarikov, S.M. Kulikov, V.G. Savchenko declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study was conducted at the National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russia as clinical trial protocol “A method of patient monitoring with chronic myeloid leukaemia and deep molecular remission not exposed to tyrosine kinase inhibitors using molecular genetic control techniques”, ID 18–10. No additional funding sources were used.

For citation: Turkina A.G., Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Tsyba N.N., Golenkov A.K., Vysotskaia L.L., Bykova A.V., Nemchenko I.S., Gusarova G.A., Pospelova O.M., Gurianova M.A., Martynkevich I.S., Abdullaev A.O., Sudarikov A.B., Kulikov S.M., Savchenko V.G. A A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(4): 370–385 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385>

Введение

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) привело к радикальному изменению прогноза у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Продолжительность жизни больных ХМЛ при проведении терапии ИТК и достижении большого молекулярного ответа (БМО) стала сопоставимой с общепопуляционной продолжительностью жизни [1–3]. При терапии ИТК в постоянном режиме в течение многих лет состояние больных в значительной степени обусловлено не симптомами ХМЛ, а клиническими проявлениями сопутствующих заболеваний, на которые могут оказывать влияние длительно существующие нежелательные явления (НЯ) терапии ИТК («токсичность» терапии). В связи с НЯ терапии ИТК и затратами, связанными с лечением, актуальным является вопрос о возможности прекращения терапии ИТК. В нескольких исследованиях [4–6] было установлено, что примерно у половины больных ХМЛ со стабильным глубоким молекулярным ответом (МО) возможно прекращение приема ИТК и сохранение ремиссии без лечения (РБЛ). При возобновлении лечения в случае развития молекулярного рецидива сохранялась чувствительность опухолевых клеток к воздействию ИТК. При продолжении лечения у больных с устойчивым глубоким МО риск прогрессии ХМЛ и смерти от ХМЛ — минимальный [7, 8]. Для разработки клинических рекомендаций по безопасной отмене терапии ИТК необходимо оценить факторы, ассоциированные с сохранением РБЛ.

Опубликовано множество сообщений, в которых обсуждаются допустимые критерии отмены и возобновления терапии ИТК [4–20]. Исследователи придерживаются мнения о том, что отмена терапии ИТК нецелесообразна у больных, у которых имеется высо-

кий риск прогрессии ХМЛ в дебюте заболевания (прогностическая шкала Sokal [21]), у больных с предшествующей историей резистентности к ИТК, а также при наличии дополнительных хромосомных аномалий в анамнезе [4, 13–15]. Не рекомендована отмена терапии больным с атипичными вариантами транскрипта *BCR-ABL* (*c3a2*, *e1a2*, *b2a3*, *bl1a1*, *e1a3*), при наличии которых затруднена стандартизированная оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) [4, 14, 15]. В качестве благоприятных факторов, ассоциированных со стабильностью РБЛ, отмечены продолжительность терапии ИТК и длительность глубокого МО [9, 13, 20]. Значение других возможных факторов (глубина МО, группа риска, возраст, предварительное лечение интерфероном) не определено, данные разнообразны и часто противоречивы [22]. В различных клинических исследованиях отмечалась вариабельность критериев отмены ИТК и показаний к возобновлению лечения, что могло сказаться на оценке результатов исследований и определении факторов прогноза. В первые исследования по наблюдению в РБЛ включали только больных с неопределяемым уровнем экспрессии *BCR-ABL*, а молекулярный рецидив определялся как повторное выявление положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) после отмены лечения, без учета уровня *BCR-ABL* [16]. В более поздних исследованиях критерием включения являлось наличие глубокого МО, допускающего остаточную экспрессию *BCR-ABL* в пределах глубокого МО (МО4–МО4,5), а молекулярный рецидив определяли как потерю БМО (*BCR-ABL* > 0,1 %). При использовании такой характеристики молекулярного рецидива в исследованиях A-STIM [17] и KID [18] вероятность

сохранения БМО через 24 месяца после отмены иматиниба составила 59–61 %. В самом крупном исследовании EURO-SKI [19] выживаемость без потери БМО на этом же сроке составила 52 %.

Цель данного исследования — оценить результаты наблюдения больных ХМЛ при прекращении терапии ИТК.

Материалы и методы исследования

Дизайн работы. В задачи исследования входила оценка результатов наблюдения больных ХМЛ после отмены ИТК в первом российском проспективном исследовании: определение выживаемости без потери БМО на сроках 6, 12, 24 и 36 месяцев после отмены ИТК; оценка времени до восстановления БМО и глубокого МО после возобновления лечения у больных с молекулярным рецидивом и определение клинических параметров, ассоциированных с сохранением БМО после прекращения приема ИТК. Оценивали долю больных с разрешением токсичности терапии ИТК и число больных с развитием НЯ, связанных с отменой ИТК, — «синдром отмены» (СО).

Российский протокол проспективного нерандомизированного исследования по оценке стабильности молекулярной ремиссии после прекращения приема ИТК больными ХМЛ RU-SKI был разработан и утвержден в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в марте 2015 г. на основании модификации протокола европейского многоцентрового исследования EURO-SKI [13]. Реализация протокола выполнялась в рамках клинической апробации Минздрава России «Метод наблюдения за больными хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования». Клиническая апробация была утверждена в сентябре 2015 г., протокол клинической апробации размещен на сайте Минздрава России (ID № 18-10).

Критерии включения в исследование: ХМЛ в хронической фазе (ХФ); возраст старше 18 лет; терапия любыми ИТК в первой или второй линии лечения сроком не менее 3 лет; глубокий МО (как минимум МО4) длительностью не менее 2 лет; подтверждение глубокого МО по меньшей мере тремя результатами ПЦР в течение года (± 2 месяца) перед включением в исследование при отсутствии результатов с уровнем транскрипта $> 0,01$ % за этот период времени (выполнение третьего подтверждающего анализа допускалось при скрининге); подтверждение глубокого МО в центральной стандартизированной лаборатории перед отменой ИТК.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 лет; неспособность больного дать информированное согласие; недееспособность или невозможность распоряжаться собой; планируемая или проведенная ранее трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток.

С августа 2015 г. по декабрь 2017 г., согласно критериям включения, был отобран 151 больной, однако в исследование были включены 98 (65 %) больных, 53 (35 %) больных не были включены. Причины не-включения в протокол: 39 (26 %) больных отказались от участия в исследовании из-за страха рецидива или невозможности посещения центра; у 10 (7 %) больных — недостаточный срок наблюдения или нерегулярный молекулярный мониторинг перед отменой ИТК, у 4 (2,6 %) больных не был подтвержден глубокий МО на скрининге.

Определение МО и мониторинг уровня BCR-ABL после отмены ИТК. Уровень BCR-ABL оценивали с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени в лаборатории молекулярной гематологии «ФГБУ НМИЦ гематологии» Минздрава России. По результатам международной стандартизации с европейскими лабораториями EUTOS, ELN коэффициент пересчета по международной шкале (international scale; IS) составил 1,1 [23]. Глубокий МО расценивали как МО 4,0 при определяемом уровне BCR-ABL $\leq 0,01$ % (IS), включая отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии $> 10\,000$ копий ABL. Глубокий МО расценивали как МО 4,5 при определяемом уровне BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (IS) [23], включая отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии $> 32\,000$ копий ABL. Образцы крови, содержащие $< 10\,000$ или $< 32\,000$ копий ABL, считались не подлежащими оценке в отношении глубокого МО 4,0 и глубокого МО 4,5 соответственно. После прекращения терапии ИТК количественная оценка BCR-ABL проводилась ежемесячно в первые 6 месяцев наблюдения без терапии, каждые 2 месяца, в месяцы 8–12 и каждые 3 месяца, начиная со второго года наблюдения без терапии.

Определение молекулярного рецидива и возобновление лечения. Молекулярным рецидивом считали утрату БМО. Потерей БМО считали повышение уровня транскрипта BCR-ABL $> 0,1$ % IS [23] (однократное подтверждение). В случае развития молекулярного рецидива возобновляли терапию тем же ИТК, что и до прекращения лечения. При непереносимости терапии производилась смена ИТК. После возобновления терапии ИТК молекулярный мониторинг, клиническую оценку и оценку качества жизни больных проводили каждые 3 месяца до повторного достижения глубокого МО плюс еще 6 месяцев, после чего больные исключались из исследования.

Основной задачей исследования являлась оценка выживаемости без потери БМО после прекращения терапии ИТК. Дополнительные задачи: выявление клинических и биологических факторов, влияющих на сохранение БМО после прекращения приема ИТК; оценка восстановления БМО и МО4 после возобновления приема ИТК при молекулярном рецидиве, оценка доли больных с разрешением НЯ после отмены терапии ИТК и описание новых НЯ после отмены ИТК

или СО. Под СО подразумевали скелетно-мышечный болевой синдром, возникающий после отмены терапии ИТК, описанный в исследованиях по наблюдению в РБЛ [24, 25]. В группу СО были включены больные как с впервые возникшими скелетно-мышечными болями, так и с усилением выраженности симптомов, обусловленных существующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Протокол исследования утвержден в локальном этическом комитете ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, все больные подписали информированное согласие.

Статистический анализ. При статистической обработке данных использовали методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. Оценку выживаемости осуществляли методом Каплана — Мейера. Для описания восстановления БМО и МО4 использовали оценки функции кумулятивной инцидентности. При расчете выживаемости без потери БМО событием считали увеличение уровня относительной экспрессии *BCR-ABL* более 0,1 % по данным хотя бы одного анализа. Начальной точкой являлась дата прекращения терапии, данные цензурировались датой последнего молекулярного анализа. Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием логрангового критерия для категориальных и целочисленных факторов и с помощью регрессии Кокса для непрерывных переменных. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика больных на момент отмены ИТК. Характеристика больных на момент включения в протокол представлена в таблице 1.

До отмены терапии ИТК 67 (68,4 %) больных получали терапию только ИТК первого поколения — иматинибом. Терапия ИТК второго поколения (ИТК2) проводилась у 31 (31,6 %) больного. ИТК2 в первой и второй линиях лечения получали 11 (30 %) и 20 (65 %) больных соответственно. У 29 (94 %) до отмены лечения применялся нилотиниб, у 2 (6 %) — дазатиниб. Причинами перехода на ИТК2 во второй линии терапии у 20 больных были: 1) неудача лечения иматинибом в стандартной или повышенной дозе у 9 больных; 2) непереносимость терапии иматинибом у 9 больных; 3) перевод на ИТК2 по решению врача при отсутствии признаков резистентности или токсичности у 2 больных (условно эти больные отнесены в группу непереносимости иматиниба). У 13 (13,2 %) больных до начала терапии ИТК проводилась терапия α -интерфероном (ИФН).

Отмена ИТК в анамнезе и возобновление приема ИТК до включения в данное исследование были отмечены у 8 (8,2 %) больных (из них 5 больных полу-

чали иматиниб и 3 — нилотиниб во 2-й линии лечения). Поскольку больные полностью соответствовали критериям включения, они были включены в исследование с целью повторной попытки отмены терапии. Характеристика терапии перед прекращением лечения представлена в таблице 2.

Выживаемость без потери БМО. Медиана времени наблюдения больных после отмены ИТК составила 35 месяцев (23–52 месяца). Потеря БМО после отмены ИТК отмечалась у 48 (49 %) больных. У большинства больных (42 из 48, 87,5 %) молекулярный рецидив был диагностирован через 6 месяцев наблюдения без терапии. Медиана времени до потери БМО составила 3 месяца (от 1 до 21 месяца). Выживаемость без потери БМО после прекращения приема ИТК составила 57, 54, 52 и 50 % через 6, 12, 24 и 36 месяцев соответственно (рис. 1А). У всех 48 больных с молекулярным рецидивом была возобновлена терапия ИТК. Ни один больной не возобновил лечение без потери БМО.

Молекулярный рецидив был диагностирован у 6 из 8 больных с повторной отменой ИТК. Выживаемость без потери БМО через 36 месяцев у больных с повторной попыткой прекращения лечения составила 25 %, что почти в 2 раза меньше, чем у больных, прекративших лечение в первый раз (53 %), однако различия статистически недостоверны ($p = 0,116$, рис. 1В). Анализ факторов, влияющих на выживаемость без потери БМО после прекращения терапии, проводили в группе, в которой отмена выполнялась впервые, т. е. из анализа были исключены 8 больных, у которых была в анамнезе отмена лечения. Гематологических рецидивов после отмены ИТК не было отмечено ни в одном случае.

Выживаемость без потери БМО в зависимости от вида ИТК и линии терапии. При анализе выживаемости без потери БМО в зависимости от вида ИТК и линии терапии достоверных различий не выявлено ($p = 0,133$) (рис. 2). Выживаемость без потери БМО через 36 месяцев составила 53, 70 и 39 % у больных, получавших перед отменой лечения иматиниб, ИТК2 в первой линии и ИТК2 во второй линии терапии соответственно. Сроки терапии ИТК2 в первой линии были достоверно меньше, чем при применении иматиниба в первой линии и ИТК2 во второй линии. Медиана длительности терапии ИТК 2-го поколения составила 3,4 года (3–8,6 года) по сравнению с медианой длительности терапии иматинибом 8 лет (3–16,2 года), $p < 0,0001$ (табл. 3).

Факторы, ассоциированные с выживаемостью без потери БМО. Для определения факторов, ассоциированных с выживаемостью без потери БМО, выполнен однофакторный анализ, в который были включены 90 больных с впервые выполненной отменой терапии. Проанализированы следующие факторы: возраст, пол, группа риска Sokal [21], предшествующая резистентность к иматинибу в анамнезе, длительность те-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика 98 больных ХМЛ с глубоким МО на момент отмены терапии ИТК

Table 1. Clinical and demographic profile of 98 CML patients with DMR at TKI withdrawal

Характеристики Parameter	Значения Value
Всего больных, n (%) Total patients, n (%)	98 (100)
Возраст на момент отмены ИТК, Ме (мин-макс), годы Age at TKI withdrawal, Me (min-max), years	46 (22–80)
Мужчины : женщины, n (%) Males : females, n (%)	49(50):49(50)
Группа риска по Sokal* на момент установления диагноза: Sokal risk group at diagnosis:	
Низкий риск, n (%) Low risk, n (%)	59 (60,2)
Промежуточный риск, n (%) Intermediate risk, n (%)	25 (25,5)
Высокий риск, n (%) High risk, n (%)	10 (10,2)
Нет данных о группе риска, n (%) No data on risk group, n (%)	6 (4,1)
Группа риска ELTS** на момент установления диагноза: ELTS** risk group at diagnosis:	
Низкий риск, n (%) Low risk, n (%)	87 (88,8)
Промежуточный риск, n (%) Intermediate risk, n (%)	5 (5,1)
Высокий риск, n (%) High risk, n (%)	2 (2)
Нет данных о группе риска, n (%) Unknown risk, n (%)	4 (4,1)
Длительность ХМЛ от момента диагноза до отмены терапии ИТК, Ме (мин-макс), лет CML duration from diagnosis to TKI withdrawal, Me (min-max), years	8,5 (3–21,2)
Длительность терапии ИТК до отмены, Ме (мин-макс), лет TKI therapy duration until withdrawal, Me (min-max), years	8,3 (3–16,2)
Длительность глубокого МО, Ме (мин-макс), лет DMR duration, Me (min-max), years	3,2 (2–10,7)
Глубина МО на момент отмены терапии МО4,0:МО4,5, n (%) MR depth at withdrawal, MR4.0 : MR4.5, n (%)	10(10,2):88(89,8)

Примечание. * — группа риска по Sokal [21]; ** — группа риска ELTS [26]; ХМЛ — хронический миелолейкоз; глубокий МО — глубокий молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; Ме — медиана; мин-макс — минимум-максимум; МО4,0 — глубокий молекулярный ответ МО4; МО4,5 — глубокий молекулярный ответ МО4,5.

Note. * — Sokal risk group [21]; ** — ELTS risk group [26] CML — chronic myeloid leukaemia; DMR — deep molecular response; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; Me — median; min-max — minimum-maximum; MR4.0 — deep molecular response MR4.0; MR4.5 — deep molecular response MR4.5.

Таблица 2. Характеристика терапии больных ХМЛ перед прекращением лечения

Table 2. Baseline therapy description in CML patients prior to withdrawal

Терапия перед прекращением лечения Therapy prior to withdrawal	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Иматиниб Imatinib	67 (68,4)
ИТК2 (всего) 2G-TKI (total)	31 (31,6)
Нилотиниб Nilotinib	29 (94)
Дазатиниб Dasatinib	2 (6)
ИТК2 в 1-й линии терапии 2G-TKI in therapy line 1	11 (35)
ИТК2 во 2-й линии терапии 2G-TKI in therapy line 2	20 (65)
Повторная попытка прекращения терапии Second withdrawal attempt	8 (8,2)

Примечание. ХМЛ — хронический миелолейкоз; ИТК2 — ингибиторы тирозинкиназ второго поколения.

Note. CML — chronic myeloid leukemia; TKI — tyrosine kinase inhibitor; 2G-TKI — second generation tyrosine kinase inhibitor.

Таблица 3. Сроки терапии иматинибом и ИТК 2-го поколения в первой и второй линиях лечения перед прекращением терапии

Вид терапии Therapy type	Длительность терапии, Ме (мин-макс), годы Therapy duration, Me (min-max), years
Все больные (n = 90) All patients (n = 90)	7,6 (3–16,2)
Иматиниб (n = 62) Imatinib (n = 62)	8 (3–16,2)
ИТК2 в первой линии (n = 11) 2G-TKI in therapy line 1 (n = 11)	3,4 (3–8,6)
ИТК2 во второй линии (n = 17) 2G-TKI in therapy line 2 (n = 17)	7,7 (3,3–14,9)*

Примечание. * — общая длительность терапии иматинибом + ИТК2; Ме — медиана; мин-макс — минимум-максимум; ИТК2 — ингибиторы тирозинкиназ второго поколения.

Note. * — total duration of imatinib + 2G-TKI therapy, 2G-TKI — second generation tyrosine kinase inhibitors; Me — median; min-max — minimum-maximum.

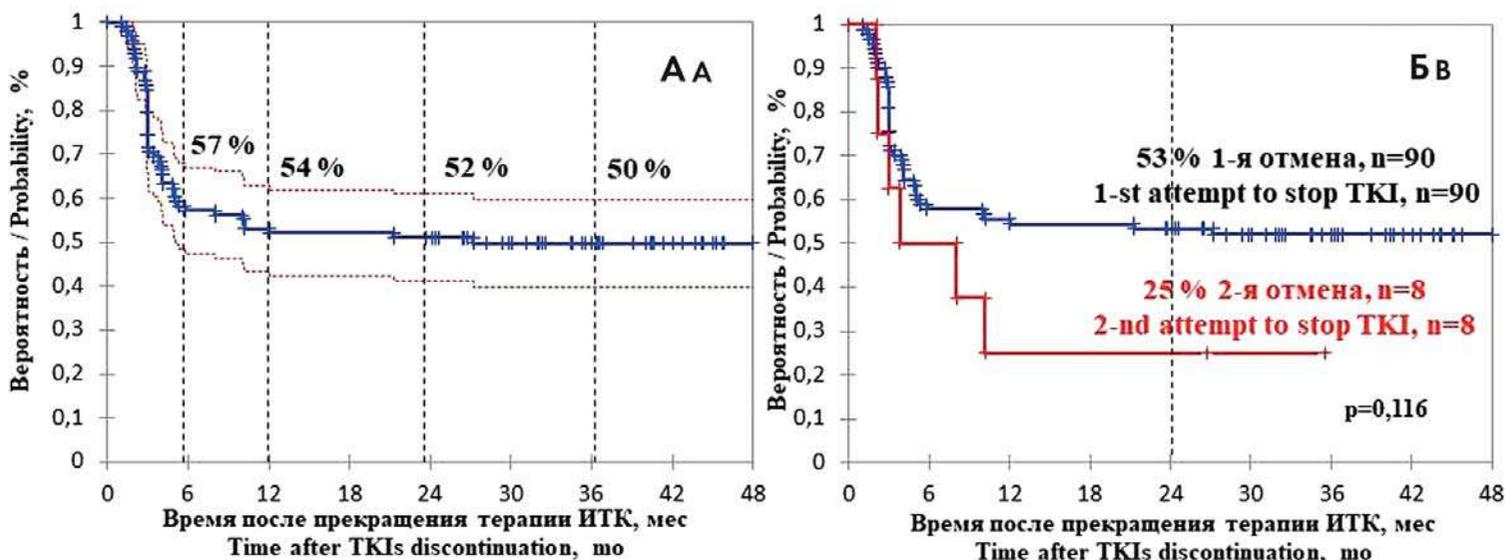


Рисунок 1. А — выживаемость без потери большого молекулярного ответа у 98 больных ХМЛ после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ. Б — выживаемость без потери большого молекулярного ответа в зависимости от наличия неудачной попытки прекращения терапии в анамнезе; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мес. — месяцы

Figure 1. A — MMR loss-free survival in 98 CML patients after TKI therapy withdrawal. B — Correlation between MMR loss-free survival and presence of unsuccessful withdrawals in history; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; mo — months

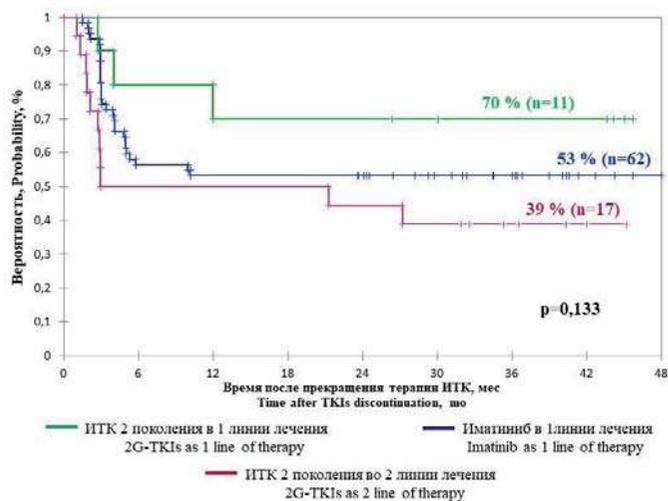


Рисунок 2. Выживаемость без потери большого молекулярного ответа у больных ХМЛ в зависимости от вида и линии терапии на момент прекращения лечения; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ИТК2 — ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения; мес. — месяцы

Figure 2. Correlation between MMR loss-free survival in CML patients, type and line of therapy at withdrawal; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; 2G-TKIs — second generation tyrosine kinase inhibitors; mo — months

рации ИТК, длительность глубокого МО и глубина МО на момент отмены терапии (табл. 4). По глубине МО больные разделены на подгруппу только с МО4 и подгруппу с МО4,5 и глубже. В анализ не включена группа риска по новой прогностической шкале ELTS [26] в связи с тем, что у 90 % больных был низкий риск по ELTS [26].

При анализе вероятности сохранения БМО в зависимости от возраста, пола, группы риска Sokal [21] достоверных различий не выявлено. Наличие в анамне-

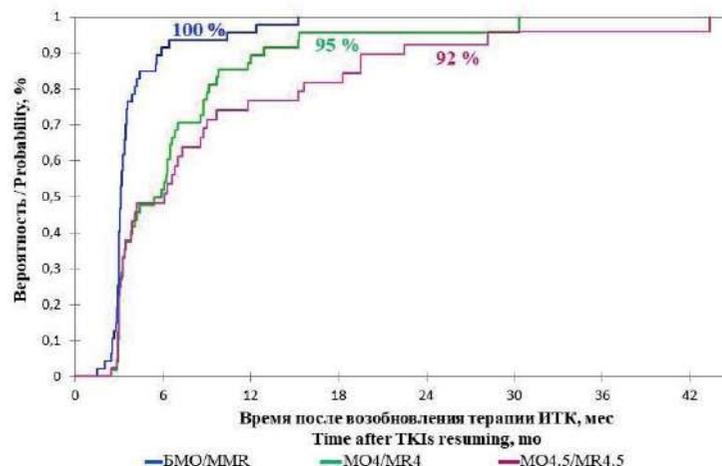


Рисунок 3. Кумулятивная частота восстановления большого МО, глубокого молекулярного ответа МО4 и МО4,5 после возобновления лечения ингибиторами тирозинкиназ у 48 больных ХМЛ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мес — месяцы; БМО — большой молекулярный ответ; МО4 — глубокий молекулярный ответ МО4; МО4,5 — глубокий молекулярный ответ МО4,5

Figure 3. Cumulative recovery rate of MMR, deep MRs MR4 and MR4.5 upon TKI resumption in 48 CML patients; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; mo — months; MMR — major molecular response; MR4 — deep molecular response MR4; MR4.5 — deep molecular response MR4.5

зе резистентности к терапии иматинибом у больных, получавших ИТК2 во второй линии перед отменой лечения, также оказалось незначимым. Достоверно связанными с сохранением БМО оказались следующие факторы: длительность терапии ИТК ($p = 0,0131$, отношение рисков (ОР) = 1,1264, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0253–1,2374), длительность глубокого МО ($p = 0,0468$, ОР = 1,1806, 95 % ДИ 1,0024–1,3905) и глубина МО на момент прекращения лечения ($p = 0,0002$) (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с выживаемостью без потери БМО после отмены ИТК ($n = 90$)
Table 4. Description of factors associated with MMR loss-free survival after withdrawal ($n = 90$)

Факторы Factors	Выживаемость без потери БМО (24 мес.) Survival at no MMR loss (24 months)	P
Возраст, годы: ≤ 46 / > 46 Age, years: ≤ 46 / > 46	59 % / 48 %	0,277
Мужчины / Женщины Males / Females	53 % / 53 %	0,9
Группа риска Sokal*: низкая/промежуточная/высокая Sokal risk group*: Low/Intermediate/High	48 % / 60 % / 44 %	0,57
Продолжительность терапии ИТК, мес TKI treatment duration, months	Непрерывный ряд Continuous row	0,0131**
Продолжительность глубокого МО, мес DMR duration, months	Непрерывный ряд Continuous row	0,0468**
Глубина ответа МО4,5 против МО4 Depth of response MR4.5 vs. MR4	58 % / 10 %	0,0002**
Предшествующая резистентность к иматинибу: да / нет Pre-resistance to imatinib: yes / no	50 % / 30 %	0,77

Примечание. * группа риска Sokal [21], ** — различия достоверны, БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; глубокий МО — глубокий молекулярный ответ; МО4,0 — глубокий молекулярный ответ МО4; МО4,5 — глубокий молекулярный ответ МО4,5.
 Note. * Sokal risk group [21], ** Significant difference, MMR — major molecular response; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; deep MR — deep molecular response; MR4 — deep molecular response MR4; MR4.5 — deep molecular response MR4.5.

Восстановление молекулярного ответа у больных ХМЛ с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК. Терапия ИТК была возобновлена у всех 48 больных, у которых был потерян БМО. Медиана времени от момента диагностики молекулярного рецидива до начала терапии составила 17 дней (6–254 дня). У 43 (90 %) больных терапия была возобновлена в срок ≤ 30 дней. У 5 больных были задержки с возобновлением терапии, сроки которых составили от 48 до 254 дней (медиана — 100 дней) в связи со следующими причинами: беременность ($n = 2$), курс терапии по поводу олигоспермии ($n = 1$), отсутствие связи с больным ($n = 2$). У всех 5 больных был восстановлен БМО (в сроки от 86 до 108 дней) и глубокий МО (в сроки от 91 до 299 дней). Лечение возобновляли тем же ИТК, который больные получали до отмены терапии. Исключение составили 3 больных. У 2 из них наблюдалась токсичность терапии предыдущего ИТК, в связи с чем была выполнена смена ИТК: одному больному в связи с длительной гиперхолестеринемией на фоне лечения нилотинибом произведена смена ИТК на бозутиниб; еще одной больной в связи с язвенным колитом 3-й степени на фоне приема дазатиниба был назначен нилотиниб. Одной больной по решению лечащего врача была произведена смена с иматиниба на нилотиниб с целью более быстрой индукции ответа и безопасного планирования беременности. БМО был восстановлен у всех больных, возобновивших терапию ИТК. Кумулятивная частота восстановления БМО составила 100 % к 15 месяцам (рис. 3). Медиана времени до восстановления БМО со-

ставила 3,1 месяца (0,4–15 мес). Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4 и МО4,5 к 24 месяцам составила 95 и 92 % соответственно (рис. 3). Больные с глубиной ответа МО4 на момент прекращения терапии ($n = 8$) были исключены из анализа кумулятивной частоты восстановления МО4,5. У 6 из 8 больных с начальной глубиной ответа МО4 на момент отмены ИТК после возобновления лечения был достигнут более глубокий МО4,5.

Разрешение токсичности ИТК. У 64 (65 %) больных перед прекращением лечения наблюдались НЯ терапии ИТК. В 36 (56 %) случаях отмечались симптомы нескольких НЯ. У 47 (74 %) больных наблюдались НЯ 1-й степени, у 15 (23 %) — 2-й степени, у 2 (3 %) — 3-й степени. Гематологическая токсичность была выявлена у одного больного (тромбоцитопения 1-й степени). В структуре негематологической токсичности у больных, получавших терапию иматинибом, преобладали отеки (56 %), судороги (39 %), слабость (15 %) и тошнота (15 %). У больных, получавших нилотиниб, наиболее часто наблюдались сыпь (9 %) и лабораторные изменения (4,7 %) в виде гиперхолестеринемии, гипербилирубинемии и повышения активности печеночных трансаминаз. Кардиоваскулярные события на терапии нилотинибом наблюдались в 1 случае. У 1 больного в результате лечения дазатинибом развился язвенный колит. В течение 3 месяцев наблюдения без терапии клинические проявления токсичности разрешились у 61 (95 %) больного, к 6 месяцам наблюдения — у всех больных.

Характеристика СО ИТК. Развитие СО после отмены ИТК отмечалось у 41 (42 %) из 98 больных. Медиана срока развития СО составила 2 месяца (от 1 до 7 месяцев). Клиническими проявлениями СО были артралгии, миалгии, оссалгии или сочетание этих симптомов у 19 (46 %), 2 (5 %), 1 (2,4 %) и 17 (41 %) больных соответственно. У 29 (30 %) больных СО констатирован на основании симптомов, возникших впервые после отмены ИТК, у 12 (29 %) наблюдалось усиление ранее наблюдавшихся симптомов, обусловленных сопутствующими заболеваниями. У 2 больных кроме миалгий и артралгий отмечены другие НЯ, нетипичные для СО: головная боль ($n = 1$), парестезии кистей ($n = 1$). У большинства больных — 39 (95 %) — СО был 1–2-й степени, у 2 (5 %) больных — 3-й степени.

Медиана длительности клинических проявлений СО составила 5 месяцев (1–35 месяцев). СО полностью регрессировал у 35 (85 %) больных в период наблюдения без терапии: у 10 больных мышечно-скелетные боли уменьшились самостоятельно, без терапии; 12 больным потребовалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов. У 2 больных проведены кратковременные курсы терапии стероидными гормонами: у больного болезнью Бехтерева (в связи с усилением болей после отмены) и у больной саркоидозом. Никто из больных не возобновил прием ИТК из-за СО. У 11 больных с молекулярным рецидивом СО быстро купировался после возобновления терапии ИТК. Риск развития СО достоверно ассоциирован со старшим возрастом и более длительным сроком терапии ИТК перед прекращением лечения ($p < 0,039$ и $p < 0,001$ соответственно). Взаимосвязи других факторов (пол, рост, вес, индекс массы тела, группа риска Sokal [21]) с развитием СО не установлено [27].

Обсуждение

Наблюдение за больными ХМЛ с глубоким МО после отмены ИТК под контролем молекулярно-генетических исследований показало, что выживаемость без молекулярного рецидива через 12, 24 и 36 месяцев составила 54, 52 и 50 % соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными многоцентрового исследования EURO-SKI, в котором выживаемость без потери БМО в те же сроки была 56, 49 и 47 % соответственно [13].

Как и в других исследованиях, наиболее часто молекулярные рецидивы у больных, включенных в настоящее исследование, отмечены в течение первых 6 месяцев после отмены ИТК (88 % от всех случаев потери БМО). На 2-м году после отмены ИТК вероятность потери БМО существенно уменьшается. После 3 лет наблюдения не зарегистрированы случаи потери БМО, однако в исследовании EURO-SKI [19] сообщается о возможности развития поздних рецидивов, в том числе и после 3 лет наблюдения в РБЛ. Таким образом,

представляется целесообразным продолжение молекулярного мониторинга больных в РБЛ на поздних сроках после отмены ИТК (более 3 лет).

У 90 % больных терапия была возобновлена в срок менее 30 дней после потери БМО. Не было отмечено ни одного случая развития гематологического рецидива. Однако даже при проспективном наблюдении нельзя исключить вероятность задержки с возобновлением терапии по разным причинам. В настоящем исследовании такими причинами у 5 больных были беременность в период РБЛ, проведение терапии и отдельные случаи непонимания больными важности своевременного возобновления терапии. В предыдущей публикации [28], по данным наблюдения в РБЛ больных ХМЛ с глубоким МО вне проспективного протокола («историческая группа»), задержки с возобновлением лечения после констатации молекулярного рецидива были у 18 (25 %) из 70 больных, потеря гематологического ответа отмечалась у 2 (2,8 %) больных.

Все молекулярные рецидивы в настоящем исследовании были обратимы: у всех больных восстановился БМО после возобновления приема ИТК. В связи с этим выполнение регулярного молекулярного мониторинга и своевременное возобновление лечения являются обязательным условием безопасного наблюдения в РБЛ.

В настоящем исследовании не выявлено различий в сохранении РБЛ в зависимости от применяемого ранее препарата (иматиниб, ИТК2) или линии терапии, что соответствует данным других клинических исследований, которые не подтвердили преимущества терапии ИТК2 для сохранения БМО после отмены терапии [12, 29, 30]. Однако число больных, получавших ИТК2 в настоящем исследовании как в первой, так и во второй линиях терапии, относительно небольшое (11 и 20 больных соответственно). Значение применения ИТК2 в первой линии лечения для сохранения РБЛ после отмены терапии требует отдельного изучения. В настоящее время только в показаниях к применению нилотиниба упоминается «возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО» [31]. Терапию нилотинибом при этом рекомендовано проводить не менее 3 лет [31]. Вероятность сохранения РБЛ после отмены ИТК2 во второй линии у больных составила 39 %. Такие относительно низкие показатели могут быть обусловлены тем, что у 8 из 20 больных, получавших ИТК2 во второй линии терапии, на предыдущих этапах была неудача терапии иматинибом в первой линии (резистентность к терапии); у 9 больных с предыдущей непереносимостью иматиниба длительные перерывы в лечении также могли привести к потере достигнутого ответа. Неблагоприятное значение предыдущей резистентности к терапии иматинибом было показано в нескольких исследованиях. В японском исследовании DADI в группе больных с резистентностью к иматинибу выживаемость без потери БМО состави-

ла всего 8 % [29]. По данным французского исследования STOP-2G-TKI, выявлены меньшие различия: при отмене ИТК2 у больных с субоптимальным ответом/резистентностью вероятность сохранения РБЛ составила 42 % против 67 % в группе с непереносимостью терапии иматинибом [12]. В настоящем исследовании достоверных различий в сохранении РБЛ в зависимости от предыдущей резистентности или непереносимости иматиниба не выявлено, но нельзя исключить, что отсутствие или потеря ответа в первой линии терапии могли внести определенный вклад в сохранение БМО после отмены ИТК. Для оценки этого фактора требуется большее число наблюдений.

При анализе факторов, влияющих на сохранение РБЛ в настоящем исследовании, значимыми оказались общая продолжительность терапии ИТК, длительность МО и глубина МО. Эти же факторы были определены как наиболее значимые для сохранения РБЛ в других исследованиях [13, 16, 20]. Однако вопрос о значении глубины МО до отмены ИТК (МО4 или МО4,5) остается спорным. В ряде исследований отмечено, что более глубокий МО связан с сохранением РБЛ [20, 32], в то время как при предварительном анализе результатов исследования EURO-SKI существенных различий по сохранению РБЛ между больными с МО4, МО4,5 и МО5 не выявлено [33]. Согласно нашим данным, вероятность сохранения БМО у больных с более глубоким МО (МО4,5) составила 58 % по сравнению с 10 % у больных с МО4 ($p < 0,0002$). Учитывая выявленные различия, возникает вопрос о допустимости отмены ИТК при уровне *BCR-ABL*, соответствующем только МО4 (*BCR-ABL* $\leq 0,01$ % и $> 0,0032$ %). После возобновления приема ИТК все больные быстро восстановили МО4 (медиана срока восстановления 3,1 месяца), а 6 из 8 больных с предыдущим МО4 впервые достигли более глубокого МО4,5 после возобновления приема ИТК.

В международных исследованиях также показана зависимость сохранения РБЛ от длительности глубокого МО [16, 20, 29]. Оценка длительности глубокого МО в настоящем исследовании также показала значимость этого фактора для сохранения РБЛ. Однако длительность глубокого МО в настоящем исследовании определялась от даты первого задокументированного глубокого МО. Сложности с точным определением длительности глубокого МО у больных со значительными сроками терапии были связаны с тем, что в первые годы применения ИТК молекулярно-генетические методы мониторинга МОБ еще не были повсеместно доступны и распространены. У части больных молекулярно-генетический мониторинг не был регулярным либо не проводился в стандартизированных лабораториях. В связи с этим определение времени первого достижения глубокого МО и, соответственно, общей длительности глубокого МО было затруднено.

Группа риска Sokal [21] в настоящем исследовании оказалась прогностически незначимой, тогда как при анализе результатов наблюдения в РБЛ у больных, которые наблюдались в предыдущие годы вне проспективного исследования, группа риска Sokal [21] оказалась единственным значимым фактором при многофакторном анализе [28]. Другие факторы, которые были проанализированы в исторической группе больных (возраст, пол, предлеченность ИФН, вид ИТК, длительность глубокого МО), не были значимыми. Такие факторы, как длительность терапии ИТК и глубина МО (МО4 или МО4,5), не были включены в анализ в исторической группе. Представляется целесообразным дальнейшее детальное изучение факторов сохранения РБЛ на основании всех накопленных данных в исторической и проспективной группе больных.

Симптомы СО и его продолжительность у больных ХМЛ после отмены ИТК были сопоставимы с описанными в крупных международных исследованиях по изучению РБЛ [18, 24, 25], однако частота развития СО в данном исследовании несколько выше, составив 42 %. Такой результат может быть связан с разными методами регистрации СО в различных исследованиях. В настоящем исследовании регистрация всех жалоб и симптомов, возникших после отмены ИТК, выполнялась проспективно. В некоторых других исследованиях проводился ретроспективный анализ данных по СО. Нами установлено, что более длительная терапия ИТК ассоциируется с развитием СО, и эти результаты согласуются с данными других крупных исследований [18, 25]. Вторым фактором, ассоциированным с развитием СО, оказался старший возраст больных. В недавнем исследовании по применению мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) у больных ХМЛ перед отменой ИТК выявлена пониженная экспрессия генов *FGFR2* и *MMP2* наряду со снижением общей суммарной клеточной продукции ММСК у больных с СО [34]. Эти изменения могут влиять на регенеративную способность соединительной ткани, являясь возможным механизмом развития СО. Выявлена тенденция к меньшей вероятности сохранения РБЛ у больных с СО, однако взаимосвязь между потерей БМО и развитием СО нуждается в изучении на больших когортах больных.

В настоящее время рекомендации по отмене ИТК вне клинических исследований включают как мнения экспертов [4], так и официальные руководства профессиональных сообществ: руководство ESMO в Европе [14], руководство NCCN в США [15].

Основное внимание уделяется обеспечению безопасности больных: необходимости проведения количественной ПЦР в стандартизированных лабораториях с чувствительностью метода не менее 4,5 lg и своевременному возобновлению лечения при молекулярном рецидиве. Интервал до получения результатов контрольных анализов не должен превышать 2–4 недели.

В руководствах ESMO [14] и NCCN [15] указывается, что тип *BCR-ABL* транскрипта (p210, p190, p230) должен быть установлен до отмены ИТК, а Т. Hughes и соавт. предупреждают от отмены ИТК у больных с атипичными транскриптами [4].

Возможность отмены терапии ИТК рекомендовано рассматривать только у больных ХФ ХМЛ без резистентности к ИТК в анамнезе [15] и с оптимальным ответом на ИТК [4, 14]. Идеальными кандидатами для наблюдения в РБЛ являются больные, относящиеся к низкой и промежуточной группам риска по шкале Sokal [4, 14], в рекомендациях NCCN группа риска не обсуждается [15].

По рекомендациям NCCN [15], показателем для возобновления лечения является потеря БМО, однако в рекомендациях ESMO показания к возобновлению терапии четко не определены [14].

Эксперты единодушны во мнении, что продолжительность глубокого МО перед отменой ИТК должна быть не менее 2 лет [4, 14, 15]. Однако вопрос о степени редукции опухолевого клона до отмены ИТК остается спорным. В американских рекомендациях отменять ИТК допустимо при стабильном МО4 [15], в европейских рекомендациях безопасным считается уровень МО4,5 и более [14]. Кроме того, существуют значительные различия в минимальной продолжительности терапии ИТК перед отменой терапии: от 3 лет по рекомендациям NCCN, до 8 лет по рекомендациям Т. Hughes и соавт. [4, 15].

Отбор больных и понимание медицинских и социальных аспектов каждой конкретной ситуации также являются немаловажными для решения вопроса о наблюдении в РБЛ. Для ряда больных отмена лечения представляется более безопасным подходом, чем продолжение приема ИТК, которое может привести к развитию отдаленных НЯ и новых патологических состояний, увеличивающих риск смерти. Например, совокупный риск кардиоваскулярных событий (КВС) у больных, получающих ИТК2 дазатиниб или нилотииниб, может существенно перевешивать риск неудачной попытки отмены ИТК [34, 35, 36]. Соответственно, отмена ИТК для больных с изначальным промежуточным и высоким риском смерти от КВС (10–20 % и > 20 % в течение 10 лет согласно шкале Framingham [37]) представляется особенно актуальной. В подобных ситуациях возможен и другой подход — уменьшение доз ИТК с целью снижения рисков развития КВС [38, 39]. Могут иметь место и другие веские причины для прекращения терапии ИТК: токсичность терапии, беременность, личные мотивы [28].

В то же время у больных с глубоким МО, не имеющих побочных явлений, например при терапии иматинибом, медицинских показаний для прекращения приема препаратов меньше, так как требуется минимальная частота контроля МОБ (один раз в 6 месяцев), отсутствуют финансовые или личные стимулы для пре-

кращения терапии. Больные также могут изъявить желание продолжить лечение из-за страха потери БМО, прогрессии ХМЛ. В нашем исследовании 39 (26 %) потенциальных кандидатов отказались от участия из-за страха рецидива или невозможности посещения центра. Соответственно, риски и преимущества наблюдения в РБЛ необходимо оценивать в каждом конкретном случае и подробно обсуждать их с больным.

Таким образом, данное проспективное исследование позволило наблюдать в РБЛ 98 взрослых больных ХМЛ, имевших стабильный глубокий МО. С учетом соответствия полученных результатов выживаемости без потери БМО и данных крупных международных исследований эффективность изучаемого метода соответствует ожидаемой. Безопасность наблюдения в РБЛ подтверждается 100 % отсутствием прогрессии заболевания и быстрым восстановлением БМО после возобновления терапии ИТК. Дополнительной ценностью наблюдения за больными в РБЛ является возможность купирования НЯ терапии ИТК. Осложнения метода с клинически значимой симптоматикой (СО) не превышали ожидаемых значений и поддавались коррекции.

Вопрос о селекции наилучших кандидатов для отмены ИТК и наблюдения в РБЛ остается открытым. В новые клинические рекомендации по терапии ХМЛ European LeukemiaNet 2020 включен перечень обязательных требований при рассмотрении возможности наблюдения в РБЛ: обязательные, минимальные и оптимальные критерии [40]. Оптимальными критериями признаны длительность терапии ИТК более 5 лет, длительность глубокого МО4 не менее 3 лет и глубокого МО4,5 не менее 2 лет. Обязательными критериями являются хроническая фаза ХМЛ, мотивированность больного и его согласие на частый мониторинг после отмены терапии, доступ к стандартизированной молекулярной лаборатории с возможностью быстрого получения результата. Наблюдение в РБЛ не рекомендовано при резистентности к терапии ИТК в анамнезе, атипичном транскрипте — данные характеристики не входят в перечень минимальных требований по наблюдению в РБЛ.

В Российской Федерации новые принципы ведения больных ХМЛ, включающие наблюдение в РБЛ, в настоящее время только начинают внедряться в клиническую практику. В обновленные российские клинические рекомендации внесена опция по наблюдению в РБЛ [41], основные принципы отбора больных совпадают с рекомендациями европейских экспертов. Чрезвычайно важными являются обеспечение контроля МОБ после отмены ИТК и своевременное обеспечение больных ИТК в случае развития молекулярного рецидива. Потенциальные медицинские риски продолжения и отмены терапии ИТК, понимание всех за и против данного подхода должны быть учтены при оптимизации длительной терапии ИТК.

Литература

1. Gugliotta G., Castagnetti F., Palandri F. et al. Gruppo Italiano Malattie Ematologi chedell' Adulto CML Working Party. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood*. 2011; 117(21): 5591–9. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324228.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Saußebe S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31: 2398–406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Brunner A.M., Campigotto F., Sadrzadeh H. et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013; 119(14): 2620–9. DOI: 10.1002/cncr.28106.
4. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128(1): 17–23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
5. Saussele S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30: 1638–47. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
6. Mahon F-X., Rea D., Guilhot J. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
7. Hehlmann R., Muller M.C., Lauseker M. et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 415–23. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9020.
8. Rea D., Cayuela J.M. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018; 108(4): 355–64. DOI: 10.1007/s12185-017-2295-0.
9. Etienne G., Guilhot J., Rea D. et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35(3): 298–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
10. Campiotti L., Suter M.B., Guasti L. et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 48–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.028.
11. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
12. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M. et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017; 129(7): 846–54. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
13. Saussele S., Richter J., Guilhot J. et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6): 747–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
14. Hochhaus A., Saussele S., Rosti G. et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl 4): iv41–51. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.
15. Radich J., Deininger M., Abboud C. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2018 – July 26, 2017.

References

1. Gugliotta G., Castagnetti F., Palandri F. et al. Gruppo Italiano Malattie Ematologi chedell' Adulto CML Working Party. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood*. 2011; 117(21): 5591–9. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324228.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Saußebe S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31: 2398–406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Brunner A.M., Campigotto F., Sadrzadeh H. et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013; 119(14): 2620–9. DOI: 10.1002/cncr.28106.
4. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128(1): 17–23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
5. Saussele S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30: 1638–47. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
6. Mahon F-X., Rea D., Guilhot J. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
7. Hehlmann R., Muller M.C., Lauseker M. et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 415–23. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9020.
8. Rea D., Cayuela J.M. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018; 108(4): 355–64. DOI: 10.1007/s12185-017-2295-0.
9. Etienne G., Guilhot J., Rea D. et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35(3): 298–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
10. Campiotti L., Suter M.B., Guasti L. et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 48–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.028.
11. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
12. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M. et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017; 129(7): 846–54. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
13. Saussele S., Richter J., Guilhot J. et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6): 747–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
14. Hochhaus A., Saussele S., Rosti G. et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl 4): iv41–51. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.
15. Radich J., Deininger M., Abboud C. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2018 – July 26, 2017.

16. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4): 515–22. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
17. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
18. Lee S.E., Choi S.Y., Song H.Y. et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016; 101: 717–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.139899.
19. Richter J., Mahon F-X., Guilhot J. et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: Results of the EURO-SKI trial. 21st EHA Congress; Copenhagen, Denmark. *Haematologica*. 2016; 101, S145.
20. Kim D., Bence-Bruckler I., Forrest D.L. et al. Interim results of the Canadian Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation trial for 2nd attempt of treatment free remission: treatment free remission accomplished by dasatinib (TRAD). American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59th ASH Annual Meeting; Atlanta, GA: *Blood*. 2017; 130(1), Abstract 1622.
21. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.
22. Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г. Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы. *Онкогематология*. 2019; 14(3): 12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-12-22.
23. Cross N.C., White H.E., Müller M.C. et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10): 2172–5. DOI: 10.1038/leu.2012.104.
24. Richter J., Söderlund S., Lübking A. et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2821–3. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.6910.
25. Berger M.G., Pereira B., Rousselot P. et al. Longer treatment duration and history of osteoarticular symptoms predispose to tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome. *British Journal of Haematology*. 2019; 187(3): 337–46. DOI: 10.1111/bjh.16083.
26. Pfirrmann M., Baccarani M., Saussele S. et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1): 48–56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
27. Petrova A.N., Chelysheva E.Y., Shukhov O.A. et al. SOHO state of the art updates and next questions: Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia in the Russian prospective study RU-SKI. *Clin Lymph Myeloma Leuk*. 2020; 20(5): 267–71. DOI: 10.1016/j.clml.2019.12.019.
28. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив*. 2017; 89(12): 86–96. DOI: 10.17116/terarkh2017891286-96.
29. Imagawa J., Tanaka H., Okada M. et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015; 2(12): e528–35. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
30. Hughes T., Boquimpani C., Takahashi N. et al. Durable treatment free remission (TFR) after stopping second-line nilotinib (NIL) in patients (PTS) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTOP 96-wk update. 22nd EHA Congress; Madrid, Spain. *Haematologica*. 2017; 102: P257.
16. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4): 515–22. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
17. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
18. Lee S.E., Choi S.Y., Song H.Y. et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016; 101: 717–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.139899.
19. Richter J., Mahon F-X., Guilhot J. et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: Results of the EURO-SKI trial. 21st EHA Congress; Copenhagen, Denmark. *Haematologica*. 2016; 101, S145.
20. Kim D., Bence-Bruckler I., Forrest D.L. et al. Interim results of the Canadian Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation trial for 2nd attempt of treatment free remission: treatment free remission accomplished by dasatinib (TRAD). American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59th ASH Annual Meeting; Atlanta, GA: *Blood*. 2017; 130(1), Abstract 1622.
21. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.
22. Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Turkina A.G. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: a review. *Onkogematologiya*. 2019; 14(3): 12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-12-22 (In Russian).
23. Cross N.C., White H.E., Müller M.C. et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(10): 2172–5. DOI: 10.1038/leu.2012.104.
24. Richter J., Söderlund S., Lübking A. et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2821–3. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.6910.
25. Berger M.G., Pereira B., Rousselot P. et al. Longer treatment duration and history of osteoarticular symptoms predispose to tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome. *British Journal of Haematology*. 2019; 187(3): 337–46. DOI: 10.1111/bjh.16083.
26. Pfirrmann M., Baccarani M., Saussele S. et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1): 48–56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
27. Petrova A.N., Chelysheva E.Y., Shukhov O.A. et al. SOHO state of the art updates and next questions: Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia in the Russian prospective study RU-SKI. *Clin Lymph Myeloma Leuk*. 2020; 20(5): 267–71. DOI: 10.1016/j.clml.2019.12.019.
28. Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Shuvaev V.A., et al. Patient monitoring in chronic myeloid leukemia with deep molecular response under no tyrosine kinase inhibitor therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(12): 86–96. DOI: 10.17116/terarkh2017891286-96 (In Russian).
29. Imagawa J., Tanaka H., Okada M. et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015; 2(12): e528–35. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
30. Hughes T., Boquimpani C., Takahashi N. et al. Durable treatment free remission (TFR) after stopping second-line nilotinib (NIL) in patients (PTS) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTOP 96-wk update. 22nd EHA Congress; Madrid, Spain. *Haematologica*. 2017; 102: P257.

31. Tasigna [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2019. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/tasigna.pdf>.
32. Mori S., Vagge E., le Coutre P. et al. Age and PCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol.* 2015; 90(10): 910–4. DOI: 10.1002/ajh.24120.
33. Mahon F-X., Richter J., Guilhot J. et al. Interim analysis of a pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. 56th ASH Annual Meeting; San Francisco, CA. *Blood.* 2014; 124: A151.
34. Laneuville P. When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19: 15. DOI: 10.1007/s11864-018-0532-2.
35. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016; 30(5): 1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5.
36. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(20): 2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
37. D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
38. Clark R.E., Polydoros F., Apperley J.F. et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(7): e310–6. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
39. Clark R.E., Polydoros F., Apperley J.F. et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(7): e375–83. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
40. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic. *Leukemia.* 2020; 34(3): 1–19. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
41. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелоидного лейкоза. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/120>.
31. Tasigna [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2019. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/tasigna.pdf>.
32. Mori S., Vagge E., le Coutre P. et al. Age and PCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol.* 2015; 90(10): 910–4. DOI: 10.1002/ajh.24120.
33. Mahon F-X., Richter J., Guilhot J. et al. Interim analysis of a pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. 56th ASH Annual Meeting; San Francisco, CA. *Blood.* 2014; 124: A151.
34. Laneuville P. When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19: 15. DOI: 10.1007/s11864-018-0532-2.
35. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016; 30(5): 1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5.
36. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(20): 2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
37. D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
38. Clark R.E., Polydoros F., Apperley J.F. et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(7): e310–6. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
39. Clark R.E., Polydoros F., Apperley J.F. et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(7): e375–83. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
40. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic. *Leukemia.* 2020; 34(3): 1–19. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
41. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Ministry of Health of Russia. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/120> (In Russian).

Информация об авторах

Туркина Анна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Петрова Анна Николаевна*, аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ap996@mail.ru, тел.: +7 (495) 612-16-36, +7 (917) 519-32-66
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

Information about the authors

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>.

Anna N. Petrova*, Postgraduate Student, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: ap996@mail.ru; tel.: +7 (495) 612-16-36, +7 (917) 519-32-66
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

Челышева Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Шухов Олег Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Цыба Николай Николаевич, доктор медицинских наук, аналитик научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

Голенков Анатолий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского»,
e-mail: a.golenkov@monikiweb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Высоцкая Людмила Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского»,
e-mail: nora-mila@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

Быкова Анастасия Витальевна, врач научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ivlutaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Немченко Ирина Семеновна, кандидат медицинских наук, врач научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Гусарова Галина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galina1966@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5244-5819>

Ekaterina Yu. Chelysheva, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Oleg A. Shukhov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Nikolay N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), Analyst, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

Anatolii K. Golenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: a.golenkov@monikiweb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Liudmila L. Vysotskaia, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: nora-mila@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

Anastasiya V. Bykova, Physician, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: ivlutaya@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Irina S. Nemchenko, Cand. Sci. (Med.), Physician, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Galina A. Gusarova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: galina1966@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5244-5819>

Поспелова Ольга Михайловна, врач научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pospelova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5762-9171>

Гурьянова Марина Анатольевна, врач научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: genetics.spb@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Абдуллаев Адхамжон Одилович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: adham_abdullaev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной гематологии заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Савченко Валерий Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.04.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Olga M. Pospelova, Physician, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: pospelova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5762-9171>

Margarita A. Gurianova, Physician, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology,
e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

Irina S. Martynkevich, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: genetics.spb@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Adkhamzhon O. Abdullaev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: adham_abdullaev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X>

Andrei B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Sergei M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* **Corresponding author**

Received 10 Apr 2020

Accepted 27 Oct 2020

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СО СНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ДОЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Морозова Е. В.^{*}, Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Афанасьева К. С., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Алянский А. Л., Бакин Е. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом, позволяющим добиться излечения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель исследования: анализ результатов алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) у больных ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 110 больных ХМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК с 1995 по 2019 гг. РИК включал бусульфан в дозе 8–12 мг/кг, флударабин 180 мг/м² или мелфалан 140 мг/м², флударабин 180 мг/м². Медиана времени начала терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) составила 60 дней после алло-ТГСК (30–835). Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в посттрансплантационном периоде циклофосфамидом в высоких дозах (ПТЦф) 50 мг/кг на 3–4-й дни после алло-ТГСК (Д+3, Д+4) получали 61 % ($n = 67$) больных, антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) 60 мг/кг — 17 % ($n = 19$) больных, тимоглобулин 5 мг/кг — 3 % ($n = 3$).

Результаты. В исследуемой группе 50 % ($n = 55$) больных относились ко второй и последующим хроническим фазам (ХФ ≥ 2), 25 % ($n = 27$) — к фазе акселерации (ФА), 9 % ($n = 10$) — к фазе бластного криза (БК). Среди больных в ХФ ≥ 2 у 63 % ($n = 58$) отмечался БК в анамнезе, у 25 % ($n = 23$) — 2 и более БК. Однолетняя летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), составила 21 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 15–31 %). Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ по сравнению с другими режимами значительно снижало риск однолетней ЛНР: 11 % (95 % ДИ 5–20 %) против 38 % (95 % ДИ 23–53 %) ($p = 0,001$). Частота острой РТПХ II–IV степени составила 23 % (95 % ДИ 15–31 %), хроническая РТПХ средней и тяжелой степени — 15 % (95 % ДИ 9–22 %). В 49 % ($n = 29$) случаев ИТК назначались с целью профилактики рецидива, в 40 % ($n = 24$) — в связи с отсутствием ответа после алло-ТГСК, в 10 % ($n = 6$) — в связи с рецидивом. Инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) получили 37 больных, основными показаниями к ИДЛ были VCR-AVL-положительный статус — 24 % ($n = 9$) и рецидив — 49 % ($n = 18$). Трехлетняя частота рецидива составила 36 % (95 % ДИ 26–46 %), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 40 % (95 % ДИ 29–51 %). Трансплантация в ФА или БК достоверно увеличивала частоту рецидива — отношение рисков 2,4800 (1,2180–5,050), $p = 0,012$. Пятилетняя общая выживаемость составила 52 % (95 % ДИ 40–62 %), отсутствие БК в анамнезе и ПТЦф было ассоциировано с более высокой 5-летней общей выживаемостью (отношение рисков 1,9990 (1,0700–3,7350), $p = 0,029$ и 0,3126 (0,1670–0,5851), $p = 0,0002$ соответственно).

Заключение. Применение РИК имеет преимущества у больных ХМЛ с длительным анамнезом заболевания, у которых было несколько линий терапии ИТК. Уменьшение осложнений в посттрансплантационном периоде связано с применением ПТЦф. Однако рецидивы заболевания остаются проблемой при выполнении алло-ТГСК с РИК. Применение ИТК и ИДЛ в посттрансплантационном периоде позволяет достигнуть ответа у 54 % больных. Результаты алло-ТГСК во многом зависят от статуса заболевания на момент выполнения трансплантации (ХФ, ФА, БК).

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, хронический миелолейкоз, режимы кондиционирования

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Барабанщикова М.В., Афанасьева К.С., Юровская К.С., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Алянский А.Л., Бакин Е.А., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 386–402. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-386-402>

ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH REDUCED-INTENSITY CONDITIONING IN CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA

Morozova E. V., Vlasova Y. I., Barabanshikova M. V., Afanaseva K. S., Iurovskaia K. S., Gindina T. L., Barchatov I. M., Alyanskiy A. L., Bakin E. A., Bondarenko S. N., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only curative therapy for chronic myeloid leukaemia (CML).

Aim. Analysis of allo-HSCT outcomes in CML patients following reduced-intensity conditioning (RIC) regimens.

Materials and methods. This retrospective study included 110 CML patients who underwent allo-HSCT in 1995–2019. RIC regimens included busulfan (8–12 mg/kg), fludarabine (180 mg/m²) or melphalan (140 mg/m²), fludarabine (180 mg/m²). The median onset time for treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) was 60 days after allo-HSCT (30–835). Post-transplant graft-versus-host-disease (GVHD) prevention with cyclophosphamide (Cy) at high doses (PTCy) of 50 mg/kg in 3–4 days after allo-HSCT (D+3, D+4) was ordered in 61 % (*n* = 67), with antithymocyte globulin (ATGAM) 60 mg/kg — in 17 % (*n* = 19), with thymoglobulin 5 mg/kg — in 3 % (*n* = 3) of the patients.

Results. In the study cohort, 50 % (*n* = 55) of the patients had chronic phase 2 and higher (CP ≥ 2), 25 % (*n* = 27) — accelerated phase (AP), 9 % (*n* = 10) — blast crisis (BC) phase of the disease. Among CP ≥ 2 patients, 63 % (*n* = 58) had a BC in history, and 25 % (*n* = 23) — 2 or more BCs. One-year non-relapse mortality (NRM) was 21 % (95 % CI 15–31). PTCy prevention of GVHD significantly reduced the NRM risk relative to other schemes: 11 % (95 % CI 5–20) vs. 38 % (95 % CI 23–53) (*p* = 0.001). Acute GVHD II–IV had a rate of 23 % (95 % CI 15–31), chronic GVHD of moderate to severe degree — 15 % (95 % CI 9–22). TKIs were used in 49 % (*n* = 29) cases for relapse prevention, in 40 % (*n* = 24) — due to the lack of response to allo-HSCT, in 10 % (*n* = 6) — in relapse. Donor lymphocyte infusion (DLI) was performed in 37 patients mainly in BCR-ABL positive cases (24 %, *n* = 9) and relapse (49 %, *n* = 18). Three-year relapse rate was 36 % (95 % CI 26–46), and five-year relapse-free survival (RFS) was 40 % (95 % CI 29–51). Transplantation in AP or BC phase significantly increased the relapse rate (odds ratio 2.4800 (1.2180–5.050), *p* = 0.012). Five-year overall survival was 52 % (95 % CI 40–62), a clean BC history and PTCy correlated with a higher 5-year overall survival (odds ratios 1.9990 (1.0700–3.7350), *p* = 0.029, and 0.3126 (0.1670–0.5851), *p* = 0.0002, respectively).

Conclusion. Reduced-intensity conditioning is advantageous in patients with long-term CML and several lines of TKI therapy in history. Post-transplant complication relief is associated with PTCy prevention. Relapse instances, however, complicate the outcomes of allo-HSCT with RIC. Post-transplant TKI and DLI facilitate response in 54 % of the patients. Success of allo-HSCT largely depends on the disease phase (CP, AP, BC) at the time of transplantation.

Keywords: allo-HSCT, chronic myeloid leukaemia, conditioning regimens

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Morozova E.V., Vlasova Y.I., Barabanshikova M.V., Afanaseva K.S., Iurovskaia K.S., Gindina T.L., Barchatov I.M., Alyanskiy A.L., Bakin E.A., Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B. V. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in chronic myeloid leukaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4):386–402 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-386-402>

Введение

Успехи терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) связаны с применением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) различных поколений, однако, несмотря на это, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от донора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом, позволяющим добиться излечения больных данным заболеванием [1]. За последние 30 лет показания к алло-ТГСК у больных ХМЛ претерпели существенные изменения. До открытия ИТК диагноз ХМЛ являлся абсолютным показанием к алло-ТГСК. С появлением ИТК алло-ТГСК применяется только у больных с резистентным течением или в фазе акселерации (ФА) и при бластном кризе (БК). В случаях крайне неблагоприятного течения ХМЛ эффективность алло-ТГСК ставится некоторыми авторами под сомнение. Данное показание заведомо снижает ожидаемые показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после трансплантации, оставляя до 15 % больных этой категории по-прежнему вне перспектив терапии [2, 3]. Результатом применения классических миелоаблативного и иммуноаблативного режимов кондиционирования (МАК) у больных ХМЛ является достижение трехлетней ОВ и БРВ 86 и 78 % соответственно, а с указанием на летальность, не связанную с рецидивом (ЛНР), — 8 и 14 % соответственно [4]. При сравнении МАК на основе циклофосфида + бусульфана (Бу) и тотального облучения тела (ТОТ) + Бу было показано некоторое преимущество последнего варианта — ОВ 65 % против 63 % и БРВ 46 % против 52 % соответственно [5], при этом выживаемость существенно зависела от стадии заболевания ХМЛ: в хронической фазе (ХФ) — 37 %, по сравнению с ФА — 27 % и БК — 10 % [6]. Ввиду этого выполнение алло-ТГСК в ФА и БК ХМЛ рассматривается как терапия «отчаяния».

ХМЛ — это заболевание, при котором наиболее выражен иммуноадаптивный эффект аллогенного транс-

плантата — реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), развитие которой в некоторой степени идет параллельно реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Развитие острой РТПХ (ОРТПХ) увеличивает летальность, связанную с трансплантацией (ЛСТ), но уменьшает частоту рецидивов с отношением рисков (ОР) соразмерно степени тяжести РТПХ [7, 8].

В классическом понимании миелоаблативная доза бусульфана эквивалента 16 мг/кг массы тела реципиента, уменьшение дозы алкилирующих препаратов на 30 % рассматривается как режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК), противоопухольевый эффект при применении которого достигается в большой степени за счет РТПЛ. С учетом высокой выраженности этого эффекта при ХМЛ применение РИК является крайне актуальным. РИК включают два основных компонента воздействия — немиелоаблативные, но иммуноаблативные дозы цитостатических препаратов или лучевой терапии, вызывая должную степень иммунологической толерантности у реципиента для восстановления кроветворения донора [9–11]. Таким образом, выраженность иммуноадаптивного эффекта аллогенного трансплантата может нивелировать снижение доз в миелоаблативном компоненте режима кондиционирования, тем самым изменив спектр осложнений (токсических, РТПХ, инфекции) и уменьшить связанную с ними летальность.

Для лечения рецидива после алло-ТГСК у больных ХМЛ эффективно применяются инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). При этом методе лечения вероятность достижения молекулярной ремиссии достигает 70 % [4, 12, 13].

В 1998 г. S. Slavin и соавт. [14] впервые провели алло-ТГСК с использованием РИК у 26 больных различными злокачественными новообразованиями кроветворной системы, среди которых 8 были больными ХМЛ.

Кооперативная работа, включившая данные 35 американских центров, не выявила различий в результатах трансплантации между МАК и РИК в общей группе, но у больных с длительным анамнезом отмечалась тенденция в пользу РИК ввиду снижения летальности [15]. Однако при РИК наблюдается уменьшение ЛНР, но отмечается увеличение частоты рецидива, что подтверждается в ряде исследований [15, 16], но не установлено в других работах [17]. Тем не менее повторное назначение терапии ИТК после алло-ТГСК с целью профилактики или терапии рецидива может иметь более продолжительный и глубокий эффект ввиду комбинации механизмов действия — ИТК и иммунологического воздействия. Несмотря на то что рандомизированные исследования по сравнению МАК и РИК при ХМЛ не проводились, в целом прослеживается тенденция к использованию РИК [16]. Особо следует отметить возможность применения РИК у больных ХМЛ в прогрессирующих стадиях заболевания [9, 17–20].

Цель исследования — анализ результатов алло-ТГСК с применением РИК у больных ХМЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Материалы и методы

Характеристика больных. В ретроспективное исследование были включены 110 больных ХМЛ, которым алло-ТГСК выполнялась в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) в период с 1995 по 2019 г. (табл. 1). Диагноз ХМЛ устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, обнаружения филадельфийской (Ph) хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL* [21]. Стадию заболевания устанавливали на основании критериев классификации ВОЗ [21]. ХФ1 устанавливали при отсутствии ФА и БК в анамнезе. ХФ ≥ 2 устанавливали при наличии ФА или БК в анамнезе. Гематологический ответ (ГО), цитогенетический ответ (ЦО), молекулярный ответ (МО) до алло-ТГСК оценивали согласно критериям ELN [22]. РИК включал в себя бусульфан в дозе 8–10 мг/кг [4, 23], флударабин 180 мг/м² или мелфалан 140 мг/м², флударабин 180 мг/м². Из 110 больных 61 % ($n = 67$) получали профилактику РТПХ с применением в посттрансплантационном периоде циклофосфида в высоких дозах (ПТЦф) 50 мг/кг на 3–4-й дни после алло-ТГСК (Д+3, Д+4) в комбинации с такролимусом (целевая концентрация 5–10 нг/мл) с Д+5 до Д+120 и микофенолатом мофетиллом 30 мг/кг с Д+5 до Д+30 или лошадиного антитимоцитарного глобулина 60 мг/кг 19 % ($n = 17$) или тимоглобулин 5 мг/кг 3 % ($n = 3$) в комбинации с такролимусом (целевая концентрация 5–10 нг/мл) с Д-1 до Д+120 и микофенолатом мофетиллом 30 мг/кг с Д-1 до Д+30.

ГО и ЦО после алло-ТГСК оценивали согласно критериям ELN [21]. Достижение молекулярной ремиссии после алло-ТГСК оценивали согласно рекомендациям NCCN [24]. Все больные были охарактеризованы в соответствии с факторами, ожидаемыми при выполнении алло-ТГСК, — ОВ, БРВ, вероятности рецидива и летальности, предложенными А. Gratwohl и соавт. [12], а также по индексу коморбидности в соответствии с критериями М. Sorror и соавт. [25]. При анализе факторов риска по критериям А. Gratwohl и соавт. [12] в зависимости от суммы баллов было выделено три группы больных: 1-я группа — 2 балла ($n = 9$), 2-я группа — 3–4 балла ($n = 17$), 3-я группа — ≥ 5 баллов ($n = 84$).

Общее состояние больных до алло-ТГСК оценивали в соответствии со шкалой Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [26]. Источником трансплантата у 31 % ($n = 34$) больных был родственник совместимый по генам HLA-системы донор, у 15 % ($n = 16$) больных — неродственный совместимый донор, у 7 % ($n = 8$) больных — гаплоидентичный родственник донор.

После алло-ТГСК у 59 больных были показания к применению ИТК для профилактики рецидива ввиду высокого риска по критериям А. Gratwohl и соавт. [12] или наличия *BCR-ABL*-позитивного статуса. Также ИТК назначали при развитии рецидива заболевания. Препараты назначали при количестве нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, в среднем на Д+60. Выбор типа ИТК зависел от мутационного статуса, резистентности или от переносимости того или иного препарата. В 59 % ($n = 33$) случаев больные получали дазатиниб с учетом более высокой эффективности у больных с БК и способности проникать через гематоэнцефалический барьер [27]. Терапия со стартовой дозы 100 мг/сут начиналась в 68 % случаев и в 73 % случаев продолжалась на протяжении всего курса терапии. У 32 % больных начальная доза составила от 35 до 70 мг/сут и сохранялась в дальнейшем у 19 % больных в связи с тромбоцитопенией или нейтропенией 2–3-й степени (CTCAE Version 4.0).

Показанием к проведению ИДЛ после алло-ТГСК были *BCR-ABL*-позитивный статус, рецидивы заболевания, гипофункция/неприживление, превентивное введение.

Оценка результатов алло-ТГСК

Время при подсчете общей выживаемости (ОВ) рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до смерти, даты последнего контакта. Событием считали смерть от любой причины. Время при подсчете безрецидивной выживаемости (БРВ) рассчитывали как период наблюдения от даты алло-ТГСК до смерти, даты последнего контакта, даты рецидива. Событием считали смерть от любой причины

или рецидив заболевания. Больные, которым выполнялась повторная алло-ТГСК в связи с первичным неприживлением или рецидивом, были цензурированы датой повторной алло-ТГСК. Приживление трансплантата расценивалось как достижение количества лейкоцитов крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ без потребности во введении колониестимулирующего фактора в течение 3 дней, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней. Первичное неприживление определяли при отсутствии полного донорского химеризма на сроке Д+40.

Стадирование оРТПХ и хронической РТПХ (хрРТПХ) выполняли с помощью критериев Н. Gluksberg [28] и NIH [29]. Диагноз веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени устанавливали на основании критериев J. В. MacDonald и соавт. [30]. Диагноз инвазивного микоза устанавливали на основании рекомендаций EORTC/MSG [31].

Для сравнительного анализа групп с применением ПТЦф и без него были выбраны характеристики, которые могли бы повлиять на исход, такие как возраст, пол, наличие БК в анамнезе, степень HLA-совместимости, количество CD34^+ клеток в трансплантате, как сообщалось в предыдущем исследовании [32].

Статистический анализ. Построение графиков выживаемости выполняли с помощью метода Каплана — Мейера. Статистическую значимость различий кривых Каплана — Мейера оценивали с помощью логрангового теста с порогом значимости $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессии Кокса. Для предварительного отбора факторов была проведена серия однофакторных анализов, в каждом из которых проверялась взаимозависимость исследуемого события с каждым из факторов. В многофакторный анализ включали переменные

с уровнем значимости менее 0,2. Оценку влияния категориальных факторов на кумулятивную частоту рецидива выполняли с помощью теста Грея, конкурирующим риском была смерть, не связанная с рецидивом. Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессионной модели Файна и Грея. Для оценки кумулятивной частоты оРТПХ и хрРТПХ применяли тест Грея, конкурирующими рисками были ЛНР, рецидив. Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS, IBM Statistics и программного обеспечения R 1.41.

Результаты

В исследуемой группе 84 % ($n = 92$) больных относились к ХФ ≥ 1 , ФА или непосредственно фазе БК. Из них у 63 % ($n = 58$) больных отмечался БК в анамнезе, у 25 % ($n = 23$) — два и более БК. Эффект от терапии ИТК до алло-ТГСК различался: ГО наблюдался в 61 % ($n = 67$) случаев, ЦО — в 55 % ($n = 37$), полный МО — только у 25 % ($n = 17$) больных; 47 % ($n = 52$) больных имели 2 линии терапии ИТК в анамнезе, 27 % ($n = 29$) — 3 или 4 линии в анамнезе. Первичное неприживление трансплантата отмечено у 10 % ($n = 11$) больных. Умерли 4 больных, из них 3 — в связи с инфекцией, 1 — в связи с прогрессией заболевания. У 7 больных была выполнена повторная алло-ТГСК. У 3 больных достигнуто приживление после повторной алло-ТГСК, 4 больных умерли в результате неприживления и инфекционных осложнений. Медиана времени до приживления по лейкоцитам составила 22 дня (от 8 до 395 дней), по нейтрофилам — 22 дня (от 8 до 398 дней), по тромбоцитам — 19 дней (от 6 до 742 дней). Медиана наблюдения составила 33 месяца (1–289 месяцев).

Осложнения и летальность. Частота ВОБ составила 0,9 %, сепсиса — 8 %, инвазивного микоза — 8 %, вирусных инфекций — 25 %, из них реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) была отмечена у 18 %, вируса простого герпеса (ВПГ) 6-го типа — у 2 %, ВПГ 1-го и 2-го типа — у 3 %, вируса полиомы ВК — у 2 %.

Частота оРТПХ II–IV степени составила 23 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 15–31 %), хрРТПХ средней и тяжелой степени — 15 % (95 % ДИ 9–22 %).

После алло-ТГСК умерли 44 больных, из них 27 % ($n = 12$) — в связи с РТПХ, 23 % ($n = 10$) — в связи с инфекцией, 43 % ($n = 19$) — из-за рецидива или прогрессии заболевания, 5 % ($n = 2$) — вследствие острого инфаркта миокарда, 2 % ($n = 1$) — вследствие ВОБ.

Однолетняя ЛНР составила 21 % (95 % ДИ 15–31 %) (рис. 1) Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ по сравнению с другими режимами значительно уменьшало риск однолетней ЛНР: 11 % (95 % ДИ 5–20 %) против 38 % (95 % ДИ 23–53 %) ($p = 0,001$) (рис. 1, табл. 2).

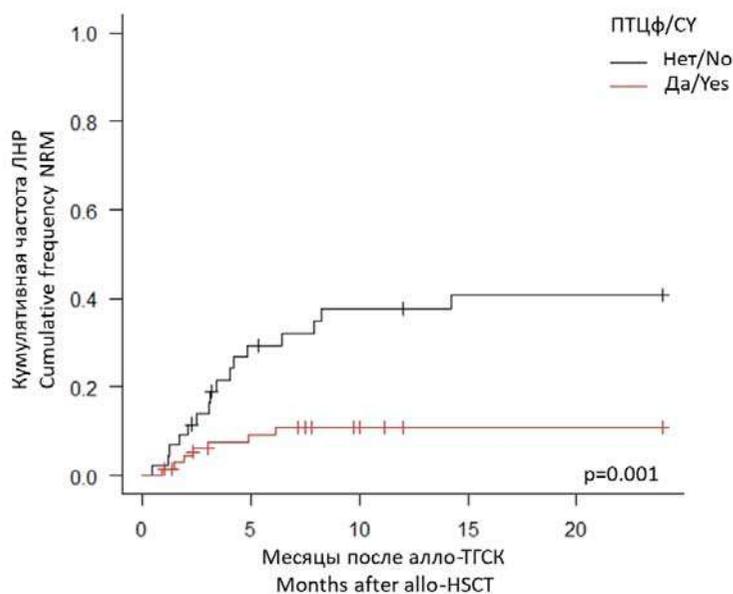


Рисунок 1. Летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 1. Correlation between non-relapse mortality (NRM) and GVHD prevention

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Patient profile

Характеристика Parameter		Значение Value	
Возраст на момент алло-ТГСК, медиана (разброс), годы Age at allo-HSCT, median (range), years		37 (18–66)	
Пол gender, n (%)	Мужской Male	70 (64 %)	
	Женский Female	40 (36 %)	
Время от момента установки диагноза до алло-ТГСК, медиана (разброс), месяцы Period between diagnosis and allo-HSCT, median (range), months		32 (4–261)	
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК Disease phase at allo-HSCT	ХФ 1 CP 1	16 % (18)	
	ХФ > 1 (2, 3, 4) CP > 1 (2, 3, 4)	50 % (55)	
	ФА AP	25 % (27)	
	БК BC	9 % (10)	
Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) Additional chromosomal aberrations (ACAs)	Да Yes	16 % (18)	
	Нет No	84 % (92)	
Ответ на терапию Therapy response	Менее ГО Below haematological response (HR)	39 % (43)	
	ГО HR	61 % (67)	
	Менее полного ЦО (ПЦО) Below complete cytogenetic response (CCR)	19 % (13)	
	ПЦО CCR	55 % (37)	
	МО Molecular response (MR)	25 % (17)	
Терапия, предшествующая алло-ТГСК Therapy prior to allo-HSCT	Без ИТК No TKIs	7 % (8)	
	ИТК 1-го поколения, 1-я линия терапии с иматинибом TKI 1, line 1 with imatinib	19 % (21)	
	2 линии терапии (с ИТК 2-го поколения) 2 therapy lines (2G-TKI)	47 % (52)	
	3 линии терапии (с ИТК 2-го поколения) 3 therapy lines (2G-TKI)	24 % (26)	
	4 линии терапии (с ИТК 2-го и 3-го поколения) 4 therapy lines (2,3G-TKI)	3 % (3)	
Донор Donor	Неродственный Unrelated	Несовместимый Mismatched	15 % (16)
		Совместимый Full matched	47 % (52)
	Родственный Related	Совместимый Matched	31 % (34)
		Гаплоидентичный Haploidentical	7 % (8)
Режим кондиционирования Conditioning regimen	Бусульфан 12 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 12 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		3 % (3)
	Бусульфан 10 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 10 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		18 % (20)
	Бусульфан 8 мг/кг + флударабин 180 мг/м² Busulfan 8 mg/kg + fludarabine 180 mg/m ²		73 % (80)
	Мелфалан 140 мг/м² + флударабин 180 мг/м² Melphalan 140 mg/m ² + fludarabine 180 mg/m ²		6 % (7)

Характеристика Parameter		Значение Value
Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Без циклофосфида Without cyclophosphamide	39 % (43)
	иммуноглобулин антитимоцитарный (АТГАМ) anti-thymocyte globulin (ATGAM)	17 % (19)
	иммуноглобулин антитимоцитарный (тимоглобулин) anti-thymocyte globulin (thymoglobulin)	3 % (3)
	циклоспорин + метотрексат cyclosporine + methotrexate	19 % (21)
	С циклофосфамидом With cyclophosphamide	61 % (67)
Источник трансплантата Transplant source	Костный мозг Bone marrow	49 % (47)
	Периферические стволовые клетки крови (ПСКК) Peripheral blood stem cells (PBSC)	51 % (53)
ИТК после алло-ТГСК TKI after allo-HSCT	Да Yes	54 % (59)
	Нет No	46 % (51)
Медиана количества CD34 ⁺ клеток/кг массы тела реципиента × 10 ⁶ Median CD34 ⁺ cells/kg recipient body weight, × 10 ⁶		4,4 (1,2–19,0)
Медиана длительности терапии ИТК, месяцев Median TKI therapy duration, months		23 (1–63)
Тип ИТК после алло-ТГСК TKI type after to allo-HSCT	Дазатиниб Dasatinib	73 % (43)
	Нилотиниб Nilotinib	15 % (9)
	Иматиниб Imatinib	2 % (1)
	Босутиниб Bosutinib	7 % (4)
	Понатиниб Ponatinib	3 % (2)
Индекс коморбидности до алло-ТГСК HCT-CI (hematopoietic cell transplantation comorbidity index) prior to allo-HSCT	0 баллов 0 points	83 % (91)
	1 балл 1 point	14 % (15)
	≥ 2 балла ≥ 2 points	4 % (4)
Баллы по шкале ECOG ECOG scale	0–1	72 % (79)
	≥ 2	28 % (31)
Алло-ТГСК Allo-HSCT	До 2013 г. Before 2013	33 % (36)
	После 2013 г. After 2013	67 % (74)

Примечание. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Применение ингибиторов тирозинкиназ и частота рецидива после алло-ТГСК

Ввиду высокой вероятности рецидива у 49 % ($n = 29$) больных ИТК назначались с целью профилактики рецидива, в 40 % ($n = 24$) — в связи с отсутствием ответа после алло-ТГСК, в 10 % ($n = 6$) — в связи с рецидивом заболевания. Медиана времени начала терапии ИТК составила 60 дней после алло-ТГСК (от 30 до 835 дней). В результате терапии ИТК 78 % ($n = 46$) больных ста-

ли *BCR-ABL*-негативны, 6 % ($n = 4$) достигли большого МО (БМО), 2 % ($n = 1$) достигли ПЦО, у 2 % ($n = 1$) сохранялась ХФ, но у 10 % ($n = 6$) больных наблюдалась прогрессия заболевания, у 2 % ($n = 1$) больных невозможно было оценить ответ. Медиана времени до достижения максимального ответа на фоне приема ИТК составила 1,9 месяца (0,1–13,6 мес).

ИДЛ получили 37 больных, показанием к проведению ИДЛ были *BCR-ABL*-позитивный статус — у 24 % ($n = 9$), гематологический рецидив — у 43 % ($n = 16$), цитогене-

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа для ЛНР и ЧР
Table 2. Univariate analysis of NRM and RR

Показатель Parameter		ЧР, % RR, %	Р	ЛНР, % NRM, %	Р
Возраст, годы Age, years	< 45	26	0,037	14	0,26
	≥ 45	50		24	
ПТЦф PTCy	Да Yes	38	0,7	11	0,001
	Нет No	34		38	
БК в анамнезе BC in history	Да Yes	44	0,11	23	0,7
	Нет No	27		20	
Фаза на момент алло-ТГСК CML phase at allo-HSCT	БК/ФА BC/AP	48	0,028	22	0,8
	ХФ CP	30		21	
Пол донора Donor gender	Мужской Male	32	0,5	21	0,7
	Женский Female	39		23	
Группа риска по Gratwohl [12] Risk group as per Gratwohl [12]	1	15	0,08	0	0,22
	2	19		31	
	3	41		22	
HLA-совместимость HLA compatibility	Совместимая Matched	35	0,9	21	0,7
	Частично совместимая ≥ 1 Half-matched ≥ 1	38		23	
Источник трансплантата Transplant source	ПСКК PBSCs	32	0,28	20	0,7
	Костный мозг Bone marrow	41		23	
Время до алло-ТГСК Period between diagnosis and allo-HSCT	< 2 лет < 2 years	40	0,07	27	0,26
	≥ 2 лет ≥ 2 years	23		19	
ДХА ACAs	Да Yes	44	0,4	24	0,8
	Нет No	34		21	
ЕСОГ ECOG score	0–1 0–1 points	33	0,16	20	0,5
	≥ 2 ≥ 2 points	44		25	
Тип донора Donor type	Родственный Related	42	0,11	15	0,3
	Неродственный Unrelated	32		25	
Донор возраст, годы Donor age, years	≤ 31	31	0,36	14	0,16
	> 31	40		26	
CD34 ⁺ клетки, × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ cells, × 10 ⁶ /kg	≤ 4	46	0,024	18	0,5
	> 4	25		25	

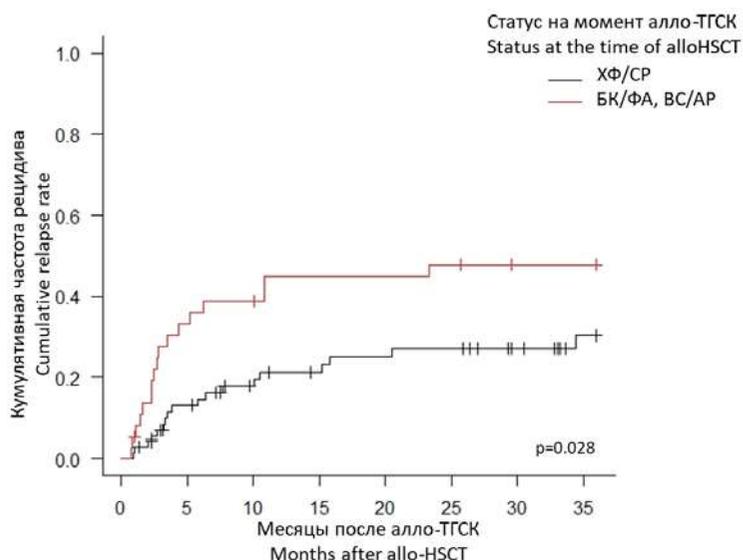


Рисунок 2. Частота рецидива в зависимости от фазы на момент алло-ТГСК
Figure 2. Correlation between relapse rate and disease phase at allo-HSCT

тический рецидив — у 5 % ($n = 2$), гипофункция — у 8 % ($n = 3$), неприживление — у 16 % ($n = 6$), превентивно ИДЛ получили 3 % ($n = 1$). ИДЛ вместе с ИТК получили 23 больных. Медиана первой дозы $CD34^+$ составила $4 \times 10^5/\text{кг}$ массы тела реципиента ($1 \times 10^5 - 1,25 \times 10^7$), медиана суммарной дозы составила $1 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела реципиента ($5 \times 10^4 - 2 \times 10^8$). *BCR-ABL*-негативного статуса достигли 54 % ($n = 20$) больных, у 46 % ($n = 17$) больных отмечена прогрессия заболевания.

Трехлетняя частота рецидива (ЧР) в общей группе составила 36 % (95 % ДИ 26–46 %). В однофакторном анализе ЧР при трансплантации в фазе БК или ФА составила 48 % против 30 % в ХФ ($p = 0,028$) (рис. 2). Различия в ЧР наблюдались при сравнении количества $CD34^+$ клеток в трансплантате менее $3 \times 10^6/\text{кг}$ у 46 % и более — у 25 % ($p = 0,024$), возраста реципиента < 45 лет — 26 %, ≥ 45 лет — 50 % ($p = 0,037$) соответственно (табл. 2). В многофакторном анализе установлена связь фазы заболевания и количества $CD34^+$ клеток с вероятностью развития рецидива (табл. 3).

ОВ и БРВ. Медиана наблюдения составила 33 месяца (1–289 месяцев). Пятилетняя ОВ составила 52 % (95 % ДИ 40–62 %), 5-летняя БРВ составила 40 % (95 % ДИ 29–51 %) (рис. 3А). В однофакторном анализе применение ПТЦф было значимо ассоциировано с увеличением 5-летней ОВ — 65 % против 32 % ($p = 0,00008$) (рис. 3В). Связь 5-летней ОВ с возрастной группой < 45 (62 %), ≥ 45 (48 %) была статистически незначимой ($p = 0,354$), так же как и в случае наличия БК в анамнезе — 42 %, без БК в анамнезе — 62 % ($p = 0,1$), БК/ФА на момент алло-ТГСК — 41 %, ХФ — 58 % ($p = 0,19$), мужского пола донора — 60 %, женского пола донора — 36 % ($p = 0,18$), 0–2 балла по А. Gratwohl [12] — 74 %, 3–4 балла — 63 %, 5 и более — 45 % ($p = 0,4$), HLA-совместимости — 53 %, частичной HLA-совместимости — 46 % ($p = 0,9$), источником трансплан-

тата, которым являлись периферические стволовые клетки крови (ПСКК), — 61 %, костный мозг — 42 % ($p = 0,21$), количества $CD34^+$ клеток в трансплантате $\times 10^6/\text{кг} \geq 4$ — 61 %, < 4 — 40 % ($p = 0,17$), времени до алло-ТГСК < 2 лет — 53 %, ≥ 2 лет — 48 % ($p = 0,6$), наличия дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) — 45 %, отсутствия ДХА — 53 % ($p = 0,5$), ESOG 0–1 — 58 %, ≥ 2 — 31 % ($p = 0,05$), типа донора: родственного — 51 %, неродственного — 52 % ($p = 0,5$), возраста донора ≤ 31 года — 50 %, > 31 года — 51 % ($p = 0,4$). В многофакторном анализе отсутствие БК в анамнезе и ПТЦф статистически значимо ассоциировано с более высокой 5-летней ОВ.

В однофакторном анализе наличие БК/ФА на момент алло-ТГСК было значимо ассоциировано с 5-летней БРВ — 27 % против 47 % ($p = 0,036$). Также значимым было различие между группами с применением и без применения ПТЦф: 5-летняя БРВ — 52 % против 23 % ($p = 0,0003$) (рис. 3 А, В). Для 5-летней БРВ не было обнаружено значимой зависимости от возраста < 45 — 42 %, ≥ 45 — 36 % ($p = 0,28$), БК в анамнезе — 34 %, без БК в анамнезе — 46 % ($p = 0,26$), мужского пола донора — 46 %, женского пола донора — 28 % ($p = 0,211$), баллов по А. Gratwohl [12] 0–2 — 74 %, 3–4 — 53 %, 5 и более — 33 % ($p = 0,09$), полной HLA-совместимости — 44 %, частичной HLA-совместимости — 27 % ($p = 0,6$), источника трансплантата, которым являлись ПСКК — 48 %, или костный мозг — 30 % ($p = 0,16$), количества $CD34^+$ клеток в трансплантате $\times 10^6/\text{кг} \geq 4$ — 45 %, < 4 — 36 % ($p = 0,12$), времени до алло-ТГСК < 2 лет — 47 %, ≥ 2 лет — 37 % ($p = 0,4$), наличия ДХА — 33 %, отсутствия ДХА — 42 % ($p = 0,4$), (ЕСОГ 0–1 — 46 %, ≥ 2 — 16 %, $p = 0,05$), типа донора (родственный — 44 %, неродственный — 37 %, $p = 0,5$), возраста донора (≤ 31 года — 38 %, > 31 года — 48 %, $p = 0,4$).

В многофакторном анализе группа риска по А. Gratwohl [12] и профилактика РТПХ с применением ПТЦф были значимо ассоциированы с увеличением 5-летней БРВ (табл. 3).

С учетом значимого влияния ПТЦф на ОВБ, БРВ и ЛНР проведен сравнительный анализ в группе с применением ПТЦф или других режимов профилактики РТПХ. Не выявлено статистически значимых различий в поле, возрасте, фазе заболевания, наличии ДХА, количестве $CD34^+$ клеток в трансплантате. В то же время доля больных с частично HLA-совместимым донором была значимо больше в группе ПТЦф (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы результаты алло-ТГСК с применением РИК у больных ХМЛ. ОВ и БРВ составили 52 и 40 % соответственно, при этом частота токсических осложнений была относительно низкой. По данным предыдущих исследований, результаты алло-ТГСК у больных с ХФ > 1,

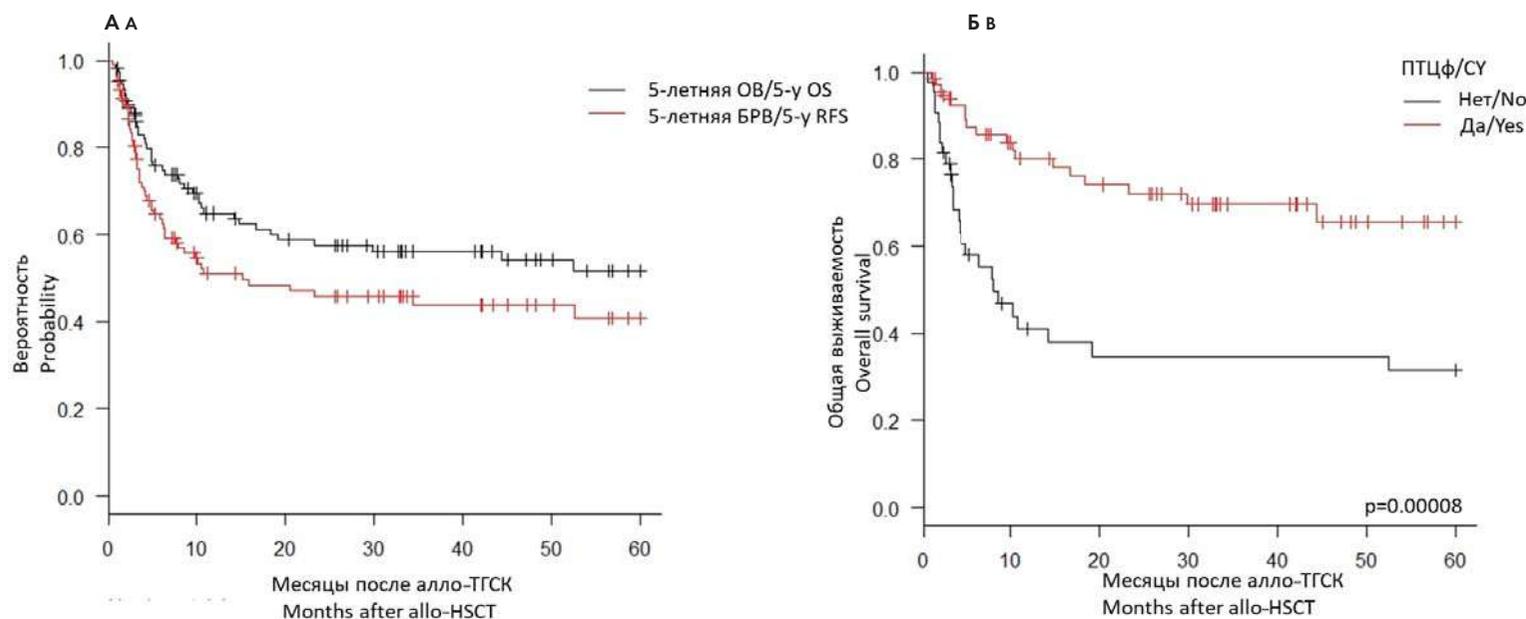


Рисунок 3. А — пятилетняя ОВ и БРВ. Б — влияние ПТЦф на 5-летнюю ОВ
Figure 3. A — 5-year OS and RFS. B — PTCy impact on 5-year OS

ФА и БК были неудовлетворительными: 3-летняя ОВ больных с ХФ > 1, ФА и БК составляла от 40 до 10 % после алло-ТГСК, при этом ЛНР достигала 33 % [17, 33]. Одним из способов уменьшить токсичность алло-ТГСК является применение РИК.

В работе S. Chhabra и соавт. [15] 5-летняя ОВ составила 53 %, как и в настоящем исследовании, и не отличалась в случае применения МАК или РИК. В исследовании S. Chhabra и соавт. [15] около половины больных относились к ХФ1, в то время как в настоящей работе она составила всего лишь 16 %. При этом ЛНР в группе МАК была выше, чем в группе РИК (36 и 29 % соответственно), хотя различия были статистически незначимы. По данным настоящего исследования, однолетняя ЛНР [34] была невысокой и составила 21 %. На примере исследований больных острыми лейкозами известно, что применение МАК может быть ассоциировано с более высокой ЛНР. Согласно данным ЕВМТ [12], ХФ > 1, ФА и БК стадии заболевания являются также факторами, увеличивающими риск ЛНР за счет увеличения частоты ВОБ и других осложнений [20]. В связи с тем что большинство больных в настоящем исследовании находилось в ХФ > 1, ФА и БК стадиях заболевания, применение МАК у данной группы больных представляется опасным из-за высокого риска токсичности.

Наличие БК или ФА на момент алло-ТГСК является одним из факторов, ухудшающих 5-летнюю БРВ. В исследовании A. Radujkovic и соавт. [17] 3-летняя ОВ больных с БК в анамнезе или активной фазой БК на момент алло-ТГСК составила 38 %, частота рецидивов — 50 %, при этом достижение ремиссии на момент алло-ТГСК улучшало ОВ и БРВ. В данной работе не представлены данные о применении ИТК в пост-

трансплантационном периоде. По нашим данным, наличие не только БК, но и ФА на момент алло-ТГСК увеличивает риск рецидива заболевания.

Другим фактором, улучшающим результаты ОВ за счет уменьшения ЛНР, является модификация режима профилактики РТПХ — применение ПТЦф. В когорте больных, включенных в настоящее исследование, ПТЦф стал применяться начиная с 2013 г., и увеличение ОВ и БРВ объясняется улучшением режима профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, что привело к уменьшению ЛНР. В настоящее время все больше исследований подтверждают преимущество применения ПТЦф перед АТГ в отношении ОВ, БРВ и ЛНР [32, 35]. По данным проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего ПТЦф и кроличий антиtimoцитарный глобулин у больных ХМЛ и миелодиспластическим синдромом, в группе ПТЦф наблюдалась более высокая 4-летняя ОВ и БРВ — 82 % против 30 %, 61 % против 26 % соответственно. При применении ПТЦф отмечалась более низкая ЛНР — 6 % против 38 %, преимущественно за счет меньшей частоты отдаленных инфекционных осложнений. В исследование было включено 33 больных [36]. Более крупные исследования о применении ПТЦф у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями в настоящее время отсутствуют.

Одним из недостатков применения РИК является высокая частота рецидивов, как было показано у больных острыми лейкозами [34]. В исследовании S. Chhabra и соавт. [15] отмечено, что частота ранних рецидивов в первые 5 месяцев выше в случае РИК (ОР 1,85; $p = 0,001$), чем в случае применения МАК.

Таблица 3. Многофакторный анализ
Table 3. Multivariate analysis

Фактор Factor	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	P
5-летняя ОВ 5-year OS		
ПТЦф PTCy	0,3126 (0,1670–0,5851)	0,0002
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: БК/ФА против ХФ Disease phase at allo-HSCT: BC/AP vs. CP	1,4630 (0,7925–2,7000)	0,223
БК в анамнезе BC in history	1,9990 (1,0700–3,7350)	0,029
ECOG ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,3730 (0,7235–2,6070)	0,332
Количество CD34⁺ > 4 × 10⁶/кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,6357 (0,3275–1,2340)	0,180
Женский пол донора Female donor	1,4620 (0,7595–2,8150)	0,255
5-летняя БРВ 5-year RFS		
Фаза заболевания на момент алло-ТГСК: БК/ФА против ХФ Disease phase at allo-HSCT: BC/AP vs. CP	1,3550 (0,7680–2,3900)	0,294
Группа риска по Gratwohl A. [12] Risk group as per Gratwohl A. [12]	1,9350 (1,0260–3,6530)	0,041
Источник трансплантата костный мозг Bone marrow as transplant source	1,3360 (0,7446–2,3960)	0,331
ПТЦф PTCy	0,3440 (0,1937–0,6108)	0,0002
ECOG ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,2890 (0,6936–2,3970)	0,421
Количество CD34⁺ > 4 × 10⁶/кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,6086 (0,3411–0,860)	0,093
3-летняя частота рецидива 3-year relapse rate		
Алло-ТГСК в фазе БК/ФА Allo-HSCT performed in BC/AP	2,4800 (1,2180–5,050)	0,012
Количество CD34⁺ > 4 × 10⁶/кг CD34 ⁺ cell count > 4 × 10 ⁶ /kg	0,4574 (0,2207–0,948)	0,035
Возраст ≥ 45 лет Age ≥ 45 years	1,5580 (0,7209–3,368)	0,260
БК в анамнезе BC in history	1,8140 (0,8293–3,967)	0,140
Время до алло-ТГСК ≥ 2 лет Period between diagnosis and allo-HSCT ≥ 2 years	1,5030 (0,5667–3,986)	0,410
ECOG ≥ 2 ECOG ≥ 2	1,6500 (0,8051–3,381)	0,170
Группа риска по Gratwohl A. [12] Risk group as per Gratwohl A. [12]	1,2430 (0,5236–2,949)	0,620
1-летняя ЛНР 1-year NRM		
ПТЦф PTCy	0,2633 (0,1053–0,6588)	0,004
Возраст донора > 31 года Donor age > 31 years	0,5068 (0,2108–1,2180)	0,130

Таблица 4. Сравнительный анализ групп с применением ПТЦф и других режимов профилактики РТПХ
Table 4. Comparison of PTCy and other GVHD prevention cohorts

	ПТЦф (n = 67) PTCy (n = 67)	Без ПТЦф (n = 43) No PTCy (n = 43)	P
Мужчины Male	46 (69 %)	25 (58 %)	0,30
Женщины Female	21 (31 %)	18 (42 %)	
Возраст на момент алло-ТГСК медиана (разброс), лет Age at allo-HSCT, median (range), years	37 (20–66)	38 (18–56)	0,57
ДХА ACAs			
Да Yes	11 (16 %)	7 (16 %)	0,62
Нет No	56 (84 %)	36 (84 %)	
БК в анамнезе BC in history			
Да Yes	22 (32 %)	29 (67 %)	0,43
Нет No	45 (68 %)	14 (33 %)	
HLA-совместимость HLA compatibility			
Частично совместимая ≥ 1 Half-matched ≥ 1	21 (31 %)	3 (7 %)	0,02
Совместимая Matched	46 (69 %)	40 (93 %)	
Количество CD34⁺ клеток × 10⁶/кг массы тела больного, медиана (разброс) CD34 ⁺ cells, × 10 ⁶ /kg patient body weight, median (range)	3,6 (1,4–8,9)	5,7 (1,0–19,9)	0,09

Однако при подсчете риска позднего рецидива (более 5 месяцев) таких различий получено не было. В другом исследовании A. Luebking и соавт. [16] применение РИК также увеличивало частоту рецидивов (ОР 3,25; $p = 0,014$).

Одним из методов предотвращения рецидива может быть применение ИТК. В настоящее время информация по применению ИТК после алло-ТГСК при ХМЛ представлена в небольшом объеме. В исследовании Z. DeFilipp и соавт. [37] было включено 89 больных. Авторы работы не обнаружили статистически значимых различий в ОВ (61 % против 57 %) и БРВ (42 % против 44 %) при проведении профилактики рецидива с помощью ИТК. В исследовании проводился landmark-анализ с целью исключения больных с ранними рецидивами и смертью в результате причин, связанных с алло-ТГСК. В данной работе не приводятся данные о дозе ИТК и длительности терапии. В проведенном нами исследовании с целью профилактики рецидива 54 % больных в посттрансплантационном периоде получали ИТК с Д+60 после алло-ТГСК. Это исследование также носило ретроспективный характер, что требует осторожной интерпретации данных. Проведение проспективного исследования позволит ответить на вопрос, улучшает ли применение ИТК результаты алло-ТГСК.

Другим способом лечения рецидива при ХМЛ является ИДЛ. В настоящем исследовании 34 % больных получили ИДЛ, как правило, для лечения рецидивов заболевания или сохраняющегося *BCR-ABL*-позитивного статуса. Терапия с использованием ИДЛ оказалась эффективной при лечении посттрансплантационных рецидивов, согласно данным H.J. Kolb и соавт. [10, 38]. Частота ответов на ИДЛ достигала 80 % [39], в нашем исследовании 54 % больных достигли *BCR-ABL*-негативного статуса. Однако применение ИДЛ ограничено в связи с развитием оРТПХ 2–4-й степени у 15 % больных и хрРТПХ — у 22 % больных [39], в некоторых случаях в связи с отсутствием доступных донорских лимфоцитов, а также наличием в анамнезе хрРТПХ. Результат терапии ИДЛ зависит от различных факторов. В исследовании G. Vasak и соавт. [40] у больных ХМЛ применение ПСКК в качестве источника трансплантата ухудшало ОВ после введения ИДЛ. Авторы обращают внимание на то, что в группе с ПСКК доля больных с ХФ > 1, ФА и БК ХМЛ была выше, и предполагают, что худший ответ на терапию ИДЛ связан с истощением иммунного ответа и плохой чувствительностью опухолевых клеток к иммунотерапии у данной категории больных. Другим негативным фактором, влияющим на результат ИДЛ, является ранний рецидив ХМЛ [3, 39, 40].

Ответ на терапию ИДЛ также может зависеть от типа рецидива — молекулярный, цитогенетический, гематологический. В настоящем исследовании ИДЛ проводили для лечения рецидива у 49 % больных. Как правило, это были больные с гематологическими рецидивами в 43 % случаев. В исследовании А. Radujkovic и соавт. [17] более высокая эффективность наблюдалась при лечении молекулярных и цитогенетических рецидивов в отличие от гематологических (36 %). Пятилетняя выживаемость без РТПХ и прогрессии заболевания у больных с цитогенетическим и гематологическим рецидивами составила 40 и 20 % соответственно.

Таким образом, алло-ТГСК является единственным методом, позволяющим добиться длительной ремиссии

и излечения у ряда больных ХМЛ. Применение РИК сопровождается приемлемыми показателями выживаемости и токсичности. Рецидивы заболевания остаются главной проблемой при выполнении алло-ТГСК вне хронической стадии заболевания. Использование ИТК и ИДЛ в посттрансплантационном периоде позволяет добиться результата у многих больных и является перспективным направлением, которое требует дальнейшего изучения. Успех алло-ТГСК во многом зависит от статуса заболевания: наличие БК или ФА на момент трансплантации существенно ухудшает результаты алло-ТГСК. В связи с этим больным ХМЛ, у которых оказалась неэффективной терапия 2-й и 3-й линий, требуется более раннее решение вопроса о проведении алло-ТГСК до развития бластного криза.

Литература

1. Афанасьев Б.В. Результаты различных видов аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6(1): 11.
2. Bacher U., Klyuchnikov E., Zabelina T. et al. The changing scene of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia — A report from the German Registry covering the period from 1998 to 2004. *Ann Hematol.* 2009; 88(12): 1237–47. DOI: 10.1007/s00277-009-0737-3.
3. Radujkovic A., Guglielmi C., Bergantini S. et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: May we predict Graft-versus-Leukemia without Graft-versus-Host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(7): 1230–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012.
4. Radich J.P., Gooley T., Bensinger W. et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood.* 2003; 102(1): 31–5. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2619.
5. Socié G., Clift R.A., Biais D. et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: Long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 2001; 98(13): 3569–74. DOI: 10.1182/blood.V98.13.3569.
6. Khoury H.J., Kukreja M., Goldman J.M. et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(6): 810–6. DOI: 10.1038/bmt.2011.194.
7. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002; 100(12): 3877–86. DOI: 10.1182/blood.V100.12.3877.
8. Stern M., de Wreede L.C., Brand R. et al. Impact of Graft-versus-Host disease on relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, an EBMT Megafle study. *Blood.* 2012; 120(21): 469. DOI: 10.1182/blood.v120.21.469.469.
9. Champlin R., Khouri I., Anderlini P. et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(S2): S13–22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702864.
10. Kolb H.-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12): 4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
11. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. Клиническая онкогематология, под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 479–94.
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 749–56. DOI: 10.1038/bmt.2011.110.

References

1. Afanasyev B. The results of various types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults. *Cell transplantation and tissue engineering. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2011; 6(1): 11 (In Russian).
2. Bacher U., Klyuchnikov E., Zabelina T. et al. The changing scene of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia — A report from the German Registry covering the period from 1998 to 2004. *Ann Hematol.* 2009; 88(12): 1237–47. DOI: 10.1007/s00277-009-0737-3.
3. Radujkovic A., Guglielmi C., Bergantini S. et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: May we predict Graft-versus-Leukemia without Graft-versus-Host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(7): 1230–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.012.
4. Radich J.P., Gooley T., Bensinger W. et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood.* 2003; 102(1): 31–5. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2619.
5. Socié G., Clift R.A., Biais D. et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: Long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 2001; 98(13): 3569–74. DOI: 10.1182/blood.V98.13.3569.
6. Khoury H.J., Kukreja M., Goldman J.M. et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(6): 810–6. DOI: 10.1038/bmt.2011.194.
7. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002; 100(12): 3877–86. DOI: 10.1182/blood.V100.12.3877.
8. Stern M., de Wreede L.C., Brand R. et al. Impact of Graft-versus-Host disease on relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, an EBMT Megafle study. *Blood.* 2012; 120(21): 469. DOI: 10.1182/blood.v120.21.469.469.
9. Champlin R., Khouri I., Anderlini P. et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(S2): S13–22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702864.
10. Kolb H.-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12): 4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
11. Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasyev B.V. Haematopoietic stem cell transplantation in haemoblastoses. *Clinical Oncohematology*, Ed. M.A. Volkova, Moscow: Medicine, 2001. P. 479–94 (In Russian).
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 749–56. DOI: 10.1038/bmt.2011.110.

13. Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? Гематология и трансфузиология. 2012; 57(3): 6–10.
14. Slavin S., Nagler A., Nappastek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998; 91(3): 756–63.
15. Chhabra S., Ahn K.W., Hu Z.H. et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2922–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024844.
16. Lübking A., Dreimane A., Sandin F. et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(11): 1764–74. DOI: 10.1038/s41409-019-0513-5.
17. Radujkovic A., Dietrich S., Blok H.-J. et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 2008–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.028.
18. Champlin R., de Lima M., Kebriaei P. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. *Clin Lymphoma Myeloma*; 2009; 9(Suppl 3): S261–5. DOI: 10.3816/clm.2009.s.021.
19. Kebriaei P., Detry M.A., Giral S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(9): 3456–62. DOI: 10.1182/blood-2007-04-085969.
20. Weisser M., Schleuning M., Ledderose G. et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): 1083–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704664.
21. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.
22. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
23. Kröger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(26): 5264–70. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
24. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(9): 1108–35. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
25. 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.
26. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
27. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2008; 112(4): 1005–12. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.
28. Lyubimova L.S., Kuzmina L.A., Urnova E.S. et al. HLA-identical bone marrow transplantation in chronic phase 1 of chronic myeloid leukaemia early in disease or a long-term therapy with tyrosine kinase inhibitors? *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; 57(3): 6–10 (In Russian).
29. Slavin S., Nagler A., Nappastek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998; 91(3): 756–63.
30. Chhabra S., Ahn K.W., Hu Z.H. et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2922–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024844.
31. Lübking A., Dreimane A., Sandin F. et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(11): 1764–74. DOI: 10.1038/s41409-019-0513-5.
32. Radujkovic A., Dietrich S., Blok H.-J. et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 2008–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.028.
33. Champlin R., de Lima M., Kebriaei P. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. *Clin Lymphoma Myeloma*; 2009; 9(Suppl 3): S261–5. DOI: 10.3816/clm.2009.s.021.
34. Kebriaei P., Detry M.A., Giral S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(9): 3456–62. DOI: 10.1182/blood-2007-04-085969.
35. Weisser M., Schleuning M., Ledderose G. et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): 1083–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704664.
36. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russian).
37. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
38. Kröger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(26): 5264–70. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
39. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(9): 1108–35. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
40. 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.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2008; 112(4): 1005–12. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.

28. Rowlings P.A., Przepiorka D., Klein J.P. et al. IBMTR Severity index for grading acute graft versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg GRADE. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 855–64. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
29. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
30. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(4): 255–67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
31. Pauwa B. De, Walsh T.J., Donnelly J.P. Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 8(5): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
32. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L. et al. Graft-versus-Host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(6): 1037–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.
33. Nicolini F., Modolo L., Raus N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis (BC) chronic myelogenous leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era. Analysis of pre-transplant variables on transplant outcome. On behalf of the Societe Française De Greffe De Moelle et De Therapie Cellulaire and the French Group of CML. *Blood.* 2010; 116(21): 2266. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2266.2266.
34. Mohty M., Labopin M., Volin L. et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
35. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 349–55. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
36. Morozova E.V., Moiseev I.S., Vlasova Y.Y. et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020; 9(1): 53–9. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-53-59.
37. DeFilipp Z., Ancheta R., Liu Y. et al. Maintenance tyrosine kinase inhibitors following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 472–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017.
38. Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990; 76(12): 2462–5. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2462.bloodjournal76122462.
39. Chalandon Y., Passweg J.R., Guglielmi C. et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: A study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Haematologica.* 2014; 99(9): 1492–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.100198.
40. Basak G.W., De Wreede L.C., Van Biezen A. et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(6): 837–42. DOI: 10.1038/bmt.2012.234.
28. Rowlings P.A., Przepiorka D., Klein J.P. et al. IBMTR Severity index for grading acute graft versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg GRADE. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 855–64. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
29. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
30. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(4): 255–67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
31. Pauwa B. De, Walsh T.J., Donnelly J.P. Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 8(5): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
32. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L. et al. Graft-versus-Host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(6): 1037–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.
33. Nicolini F., Modolo L., Raus N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis (BC) chronic myelogenous leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era. Analysis of pre-transplant variables on transplant outcome. On behalf of the Societe Française De Greffe De Moelle et De Therapie Cellulaire and the French Group of CML. *Blood.* 2010; 116(21): 2266. DOI: 10.1182/blood.V116.21.2266.2266.
34. Mohty M., Labopin M., Volin L. et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
35. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 349–55. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
36. Morozova E.V., Moiseev I.S., Vlasova Y.Y. et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020; 9(1): 53–9. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-53-59.
37. DeFilipp Z., Ancheta R., Liu Y. et al. Maintenance tyrosine kinase inhibitors following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 472–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.017.
38. Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990; 76(12): 2462–5. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2462.bloodjournal76122462.
39. Chalandon Y., Passweg J.R., Guglielmi C. et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: A study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Haematologica.* 2014; 99(9): 1492–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.100198.
40. Basak G.W., De Wreede L.C., Van Biezen A. et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(6): 837–42. DOI: 10.1038/bmt.2012.234.

Информация об авторах

Морозова Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой; доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

Власова Юлия Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая приемным отделением № 3, врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: jj_vlasova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Барабанщикова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>

Афанасьева Ксения Сергеевна, клинический ординатор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: afanasevaksenya11@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2953-4300>

Юровская Ксения Сергеевна, врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Ksenia_Kud_@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>

Гиндина Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tatgindina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Бархатов Ильдар Мунерович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: i.barkhatov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Information about the authors

Elena V. Morozova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Associate Professor, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

Yulia Yu. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Admission Unit No. 3; Haematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: jj_vlasova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Maria V. Barabanshikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>

Ksenia S. Afanaseva, Clinical Resident, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: afanasevaksenya11@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2953-4300>

Ksenia S. Iurovskaia, Hematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: Ksenia_Kud_@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>

Tatyana L. Gindina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Genetic Disease Diagnostics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: tatgindina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Ildar M. Barchatov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: i.barkhatov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Алянский Александр Леонидович, заведующий лабораторией Регистр доноров костного мозга, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: aalyanskiy@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-6972>

Бакин Евгений Александрович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eugene.bakin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Бондаренко Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинике, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Моисеев Иван Сергеевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: moisiv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Афанасьев Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.02.20

Принята в печать: 27.10.2020

Alexandr L. Alyanskiy, Head of the Bone Marrow Donor Registry, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: aalyanskiy@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-6972>

Evgenii A. Bakin, Cand. Senior Researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: eugene.bakin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Sergei N. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Clinic, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Ivan S. Moiseev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: moisiv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Ludmila S. Zubarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Boris V. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

* Corresponding author

Received: 17 Febr 2020

Accepted: 27 Oct 2020

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПОРТ-СИСТЕМ, УСТАНОВЛЕННЫХ БЕДРЕННЫМ ДОСТУПОМ, У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Галстян Г. М.^{*}, Спиринов М. В., Дроков М. Ю., Костина И. Э., Мангасарова Я. К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. У больных с синдромом верхней полой вены альтернативным сосудистым доступом является катетеризация бедренной вены. Имеются лишь единичные сообщения об установке порт-систем бедренным доступом.

Цель — определить преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом, у гематологических больных с синдромом верхней полой вены.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включено 163 больных гематологическими заболеваниями, которым установили 72 порт-системы в верхнюю полую вену, 35 порт-систем в нижнюю полую вену и 156 нетуннелируемых катетеров в бедренную вену. Регистрировали особенности катетеризации, осложнения, длительность использования, причины удаления порт-систем и катетеров.

Результаты. Не выявлено значимых различий при использовании порт-систем в верхней и нижней полой венах в частоте применения урокиназы при дисфункции катетера, дислокации катетера, возникновения катетер-ассоциированной инфекции кровотока, инфекции подкожного кармана. Различия выявлены в вероятности возникновения катетер-ассоциированного тромбоза, который при использовании бедренного доступа определялся чаще (17,0 %, или 0,9/1000 катетеро-дней, против 8,3 %, 0,2/1000 катетеро-дней, $p = 0,017$). Порт-системы в нижней полой вене использовали в течение меньшего времени, чем в верхней полой вене ($p = 0,0001$). При сравнении установленных бедренным доступом нетуннелируемых катетеров и порт-систем при использовании нетуннелируемых катетеров выявлялись катетер-ассоциированные тромбозы (9/1000 против 0,9/1000 катетеро-дней, $p = 0,002$) и катетер-ассоциированная инфекция (4,9/1000 против 0,3/1000 катетеро-дней, $p = 0,002$). На все время лечения лимфомы требовалась одна порт-система либо от 1 до 14 (медиана — 3) нетуннелируемых катетеров, установленных бедренным доступом.

Заключение. Установка порт-системы через бедренную вену — это вынужденная мера у больных с синдромом верхней полой вены. Она имеет преимущества по частоте катетеризаций, инцидентности инфекционных и тромботических осложнений по сравнению с нетуннелируемыми катетерами, установленными бедренным доступом.

Ключевые слова: лимфома, синдром верхней полой вены, центральный венозный катетер, порт-система, катетер-ассоциированная инфекция, катетер-ассоциированный тромбоз, бедренный доступ, нижняя полая вена

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Спиринов М.В., Дроков М.Ю., Костина И.Э., Мангасарова Я.К. Преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом, у гематологических больных с синдромом верхней полой вены. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 403–416. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-403-416>

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF FEMORAL PORT SYSTEMS IN HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME

Galstyan G. M., Spirin M. V., Drovkov M. Yu., Kostina I. E., Mangasarova Ya. K.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. In the superior vena cava syndrome, vein catheterisation provides an alternative for vascular access. Few reports describe the usage of femoral ports.

Aim. Description of pros and contras for femoral port installation in patients with haematological malignancies and the superior vena cava syndrome.

Materials and methods. This prospective non-randomised, single-centre study included 163 haematological patients implanted 72 ports in superior vena cava, 35 — in inferior vena cava and inserted with 156 non-tunnelled femoral catheters. Catheterisation properties, complications, duration of use and reasons for port and catheter removal were registered.

Results. No significant differences were observed between ports in superior and inferior vena cava as per the frequency of urokinase use in catheter dysfunction, catheter dislocation, catheter-associated bloodstream and pocket infections. Differences were revealed in the catheter-associated thrombosis rate, which was higher with femoral access (17.0 % or 0.9/1000 catheter days vs. 8.3 % or 0.2/1000 catheter days, $p = 0.017$). Ports in inferior vena cava had a lesser duration of use than in superior vena cava ($p = 0.0001$). Unlike femoral ports, non-tunnelled femoral catheters had higher rates of catheter-associated thrombosis (9/1000 vs. 0.9/1000 catheter days, $p = 0.002$) and infection (4.9/1000 vs. 0.3/1000 catheter days, $p = 0.002$). One lymphoma therapy course required one femoral port or 1 to 14 (median 3) non-tunnelled femoral catheters.

Conclusion. Femoral port implantation is a necessary measure in patients with the superior vena cava syndrome. It has advantages in terms of catheterisation frequency, lower infectious and thrombotic complication rates compared to non-tunnelled femoral catheters.

Keywords: Lymphoma, superior vena cava syndrome, central venous catheter, port system, catheter-associated infection, catheter-associated thrombosis, femoral access, inferior vena cava

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Spirin M.V., Drovkov M.Yu., Kostina I.E., Mangasarova Ya.K. Advantages and disadvantages of femoral port systems in hematological patients with superior vena cava syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(4): 403–416 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-403-416>

Введение

Полностью имплантируемая порт-система — это устройство сосудистого доступа, устанавливаемое больным, которым требуется долгосрочное внутривенное введение лекарственных препаратов, не предназначенных для инфузии в периферические вены, либо больным, у которых отсутствует периферический венозный доступ. Первый прототип порт-системы был разработан в 1979 г. онкологом D. Ensminger и пред-

ставлял собой титановое устройство с силиконовой перегородкой и катетером из силастика. Порт-системы, прежде всего, предназначались для лечения больных раком молочной железы. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) потребовало от разработчиков больше убедительных доказательств об эффективности этих систем.

D. Ensminger отправил в FDA образец порт-системы вместе с данными о больных, которые уже пользовались этими устройствами [1]. В 1982 г. FDA одобрило использование порт-систем, и была опубликована первая работа по применению порт-систем у онкологических больных [2]. За прошедшие десятилетия основные принципы устройства порт-систем мало изменились. В настоящее время только в США ежегодно устанавливается более 15 миллионов порт-систем [3].

Имплантация порт-систем показана больным, нуждающимся в длительном прерывистом венозном доступе. Это больные, получающие химиотерапию, трансфузии компонентов крови, факторы свертывания крови и другие виды лечения. Сравнение порт-систем с туннелируемыми катетерами Хикмана при проведении в амбулаторном режиме химиотерапии у онкологических больных показало, что порт-системы безопаснее: при их использовании реже возникали инфекционные осложнения (0,86/1000 против 2,54/1000 катетеродней), поломки и дислокации катетера, они в 5 раз реже удалялись из-за осложнений, чем катетеры Хикмана. В исследовании O. Wu и соавт. [4] у онкологических больных из-за осложнений преждевременно были удалены 28 % катетеров Хикмана и лишь 4 % порт-систем. Качество жизни (вождение машины, гигиена, риск инфекции, физические упражнения, риск повредить устройство) было выше у больных с порт-системами, чем с катетерами Хикмана. При проведении химиотерапии у онкологических больных через три вида катетеров (порт-системы, периферически имплантируемые катетеры и нетуннелируемые катетеры) наименьшая частота осложнений была при использовании порт-систем (2,2, 40 и 27,5 % соответственно) [5]. В двух исследованиях у больных, получавших химиотерапию, общие затраты на катетеры Хикмана оказались больше, чем на порт-системы [4, 6]. При сравнении с периферически имплантируемыми катетерами в случаях их краткосрочного использования стоимость порт-систем была больше, однако при использовании их в течение более 12 месяцев затраты на порт-системы сравнялись с затратами на периферически имплантируемые центральные катетеры [5].

Как правило, порт-системы устанавливают через одну из вен бассейна верхней полую вены: внутреннюю яремную вену, подключичную вену, наружную яремную вену, плечевую вену, подкрыльцовую вену, латеральную подкожную или медиальную подкожную вену. Однако у некоторых больных по различным причинам порт-систему невозможно установить в верхнюю полую вену. К таким причинам относятся синдром верхней полую вены у больных лимфомами [7, 8], состояние после билатеральной мастэктомии [8–12], синдром верхней полую вены вследствие ее окклюзии метастазами в средостение при раке различной локализации [12–14], сдавление верхней полую вены опухолью при первичной медиастинальной лим-

фоме [15], планируемая лучевая терапия на область грудной клетки [10, 13], измененные кожные покровы или билатеральный постлучевой дерматит на грудной клетке [8], смещение органов средостения и сосудисто-нервного пучка после пульмонэктомии у больных туберкулезом [12], гипоплазия вен бассейна верхней полую вены [18], косметические соображения. В этих случаях возникает необходимость в установке порт-системы через бедренную вену в нижнюю полую вену. Опыт установки и использования порт-систем с подобной локализацией в мире небольшой, как правило, сообщения носят либо казуистический характер, либо наблюдения ограничиваются несколькими десятками больных [8, 10, 15, 17–19].

Цель настоящей работы — определить преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом в нижнюю полую вену, для обеспечения сосудистого доступа у онкогематологических больных с синдромом верхней полую вены.

Больные и методы

Дизайн работы — проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование. Проведен анализ особенностей имплантации порт-систем бедренным доступом в нижнюю полую вену, причин их установки, осложнений. Для оценки влияния локализации порт-системы на возникновение осложнений сравнили результаты использования порт-систем, установленных в нижнюю или верхнюю полую вену. Для оценки влияния вида сосудистого устройства на возникновение осложнений при одном и том же доступе сравнили результаты использования порт-систем, установленных бедренным доступом, и нетуннелируемых катетеров, установленных бедренным доступом.

Больные. В исследование были включены 163 больных гематологическими заболеваниями (107 женщин и 56 мужчин) возрасте от 18 до 73 лет (медиана — 36 лет), которым установили два вида центральных венозных катетеров: 103 больным были установлены порт-системы, 60 больным установили 156 нетуннелируемых центральных венозных катетеров в бедренную вену. Всего 107 порт-систем установили 103 больным либо в верхнюю полую вену (72 порт-системы), либо в нижнюю полую вену (35 порт-систем), четверым больным порт-системы устанавливали дважды. Большую часть включенных в исследование составили больные лимфомами, реже — острыми лейкозами, в единичных случаях — другими гематологическими заболеваниями (табл. 1).

Катетеры. Показаниями к установке порт-систем было проведение химиотерапии или заместительной терапии факторами свертывания в амбулаторных условиях, для которой был необходим центральный венозный доступ и/или отсутствовал периферический венозный доступ. Лишь у двух больных показаниями к установке порт-систем явилось введение факторов

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от нозологии
Table 1. Nosological patient profile

Диагноз Diagnosis	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Лимфома Ходжкина <i>Hodgkin lymphoma</i>	12 (7,4)
Неходжкинская лимфома <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>	105 (64,4)
Острые лейкозы <i>Acute leukemias</i>	37 (22,7)
Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	13 (8,0)
Острый лимфобластный лейкоз <i>Acute lymphoblastic B-leukemia</i>	24 (14,7)
Множественная миелома <i>Multiple myeloma</i>	2 (1,2)
Другие онкогематологические заболевания <i>Other haematological malignancies</i>	3 (1,8)
Наследственные коагулопатии <i>Congenital coagulopathy</i>	4 (2,5)
Всего <i>Total</i>	163 (100)

свертывания крови и/или компонентов крови. Если не было противопоказаний, больным устанавливали порт-систему в верхнюю полую вену яремным или подключичным доступом.

При наличии у больных синдрома верхней полой вены, стеноза или тромбоза обеих подключичных и яремных вен или брахиоцефальных стволов, не позволявших катетеризировать верхнюю полую вену, использовали бедренный сосудистый доступ. Больным имплантировали порт-системы бедренным доступом в нижнюю полую вену (порт-системы PowerPort®, Bard Access System, США и Celsite®, B. Braun Medical Inc., Германия), либо устанавливали в бедренную вену нетуннелируемые двухпросветные катетеры 7 Fr (Certofix Duo, B. Braun Medical Inc.). Нетуннелируемые катетеры не предназначены для амбулаторного лечения, поэтому после проведения очередного курса химиотерапии перед выпиской из стационара катетеры удаляли и устанавливали заново при последующей госпитализации.

Выбор размера катетера порт-системы определялся планируемым объемом терапии и диаметром пунктируемой вены: диаметр катетера не должен был превышать 45 % диаметра вены [16]. Диаметр установленных бедренным доступом катетеров порт-систем был в 11 случаях 6 Fr, в 1 случае — 7 Fr, в 23 случаях — 8 Fr. Катетеры порт-систем, установленные в верхнюю полую вену, были диаметром 6 Fr в 8 случаях и 8 Fr — в 64 случаях. У большинства больных использовали порт-системы с открытым дистальным концом катетера. У 6 больных были установлены бедренным доступом порт-системы, снабженные на дистальном

конце катетера клапаном Грошонга (Bard PowerPort, Bard Access System), а у 1 больной — порт-система с лепестковым клапаном на дистальном конце катетера (Celsite® Concept Access Port System, B. Braun Medical Inc.), предполагая, что это предотвратит попадание крови в резервуар при принятии больными вертикального положения.

Установка порт-систем. Порт-системы устанавливали в процедурной, оснащенной С-дугой. После обработки операционного поля с помощью высокочастотного линейного ультразвукового датчика с частотой 10 МГц (ультразвуковой аппарат Toshiba Viamo SSA-640A, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) выводили изображение вены по короткой оси, пунктировали вену иглой. Успешную пункцию вены подтверждали беспрепятственным поступлением венозной крови в шприц. Вену катетеризировали по модифицированной технике Сельдингера с разламываемым интродьюсером [1, 17]. В иглу вводили J-образный металлический проводник, иглу извлекали. У входа проводника в кожу выполняли скальпелем горизонтальный разрез (1,5–3 см), который расширяли в подкожной клетчатке с помощью зажима. В месте предполагаемого расположения камеры порт-системы в подкожной клетчатке над фасцией тупым способом делали карман, соответствовавший размеру камеры. Карман делали в области, имевшей под собой плотную костную основу: при установке порт-систем в верхнюю полую вену камеру формировали в подключичной области на передней поверхности грудной клетки, при установке порт-систем бедренным доступом карман формировали на 15–20 см ниже паупертовой связки на передней поверхности бедра. Толщина тканей над поверхностью камеры составляла 0,5–1,5 см. Катетер надевали на штуцер камеры порт-системы и закрепляли с помощью предусмотренного фиксирующего устройства. Камеру погружали в карман. Надевали дистальный конец катетера на конец туннелера и проводили его сквозь подкожно-жировую клетчатку, протягивая катетер к месту входа в вену J-проводника. С помощью иглы Губера заполняли порт-систему раствором 0,9%-го натрия хлорида. По проводнику вращательными движениями вводили расширитель сосуда и интродьюсер как единое целое. Удаляли расширитель сосуда. Вводили катетер в просвет интродьюсера и проводили на необходимую глубину. При установке порт-системы через вены бассейна верхней полой вены дистальный конец катетера позиционировали у каваатриального соединения, при установке бедренным доступом — в нижней полой вене, ниже отхождения почечных вен (рис. 1). Разрезы послойно ушивали. Швы снимали на 3–4-й неделе.

Нетуннелируемые двухпросветные катетеры Certofix Duo 7 устанавливали в процедурной. Под контролем ультразвука пунктировали бедренную вену иглой ниже паупертовой связки. Успешную пункцию вены



Рисунок 1. Порт-система в нижней полой вене, камера на бедре (собственное наблюдение)
Figure 1. Femoral port in vena cava inferior (own observation)



подтверждали беспрепятственным поступлением венозной крови в шприц. Вену катетеризировали по технике Сельдингера.

Все порт-системы и нетуннелируемые катетеры были прослежены от момента установки до их удаления. Регистрировали:

- особенности проведения и позиционирования катетера порт-системы;
- ранние осложнения, обусловленные процедурой катетеризации: гематомы, случайная пункция артерии, пневмоторакс;
- поздние осложнения, возникшие в процессе эксплуатации катетера: катетер-ассоциированную инфекцию кровотока, катетер-ассоциированные тромбозы, инфекцию кармана, дислокацию камеры;
- функционирование различных порт-систем (нарушения функции, обструкция, невозможность инъекции и/или аспирации крови);
- длительность использования порт-систем;
- причины удаления порт-систем.

Под катетер-ассоциированным тромбозом понимали сочетание клинических (гиперемия, отек, боль, усиление подкожного сосудистого рисунка) и инструментальных (выявление при ультразвуковом исследовании в просвете сосуда гиперэхогенного образования, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, дефект контрастирования сосудов при исследовании доплеровском режиме, при ангио-

графии) признаков тромбоза в месте установки катетера или на протяжении сосуда.

Под катетер-ассоциированной инфекцией кровотока понимали выявление положительной культуры в образце крови, взятом из катетера на 2 и более часа раньше, чем в образце крови, взятом из периферической вены, или рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании дистального конца катетера в сочетании с клиническими признаками (лихорадка с/без озноба) и анамнестических данных (длительность эксплуатации катетера, связь с инфузией).

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS v. 23 (США). Для проверки нормальности распределения был использован критерий Шапиро — Уилка. Для оценки вероятности катетер-ассоциированной инфекции кровотока, катетер-ассоциированного тромбоза, дисфункции катетера был использован метод Каплана — Мейера. Для сравнения двух кривых применялся логранговый критерий. Для оценки влияния различных независимых факторов была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки ранних и поздних осложнений был использован показатель инцидентности событий на 1000 катетеро-дней [23]. Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений, частоты возникновения, показателя инцидентности. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

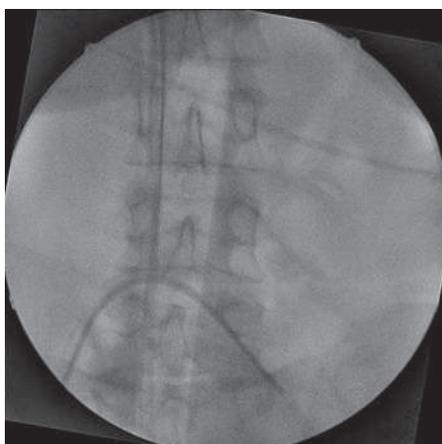
Результаты

Установка порт-систем бедренным доступом. В условиях ультразвукового контроля во всех случаях бедренная вена была пунктирована с первой попытки, случайных пункций артерии не было. Предпочтение при пункции отдавали правой бедренной вене (29 больных), поскольку при проведении катетера из правой бедренной вены в нижнюю полую вену меньше изгиб и короче путь, чем из левой бедренной вены. В 6 случаях катетеризировали левую бедренную вену. В 3 случаях возникли сложности при проведении силиконового катетера по интродьюсеру вследствие его изгиба и сдавления связками, в одном случае возникла необходимость смены интродьюсера на другой, большего размера.

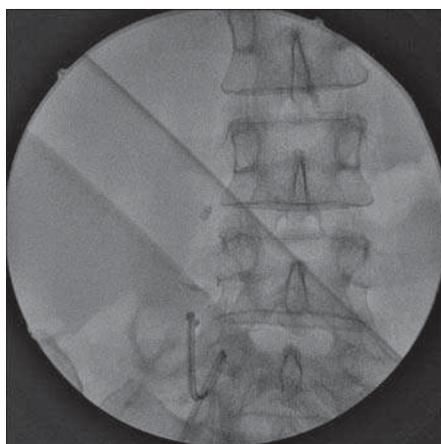
При установке катетера порт-системы в нижнюю полую вену использовали рентгеноскопию, поскольку

в 35,3 % случаев возникли сложности при продвижении мягкого катетера: катетеры «уходили» в контра-латеральную наружную подвздошную вену (11,7 %), в одну из печеночных вен (5,8 % случаев), почечную вену (5,8 %), в одну из мелких вен малого таза (12 %) (рис. 2).

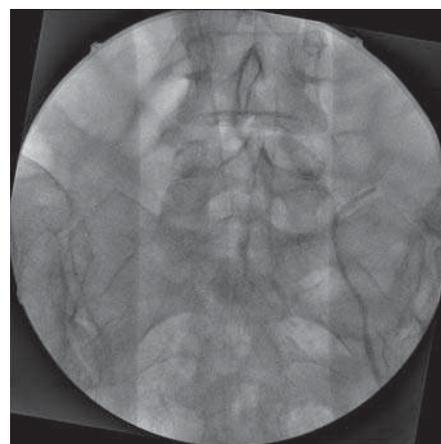
Убеждались, что дистальный конец катетера порт-системы расположен в нижней полую вену, ниже устья почечных вен, чуть выше слияния подвздошных вен [12]. Для этого вводили контраст в катетер и по его току убеждались в правильном положении катетера. Без введения контраста у одного больного после установки порт-системы в нижнюю полую вену на второй день обратили внимание на плохой ток крови при аспирации через иглу из резервуара порт системы. При введении водорастворимого контраста в кате-



А. Катетер «ушел» из правой в левую наружную подвздошную вену
A. Catheter migrated from right to left external iliac vein



Б. Катетер в одном из мелких венозных притоков
B. Catheter in small venous branch



В. Катетер в одной из мелких вен слева
C. Catheter in small venous branch on left side

Рисунок 2. Неправильные позиции катетера при проведении в нижнюю полую вену (собственные наблюдения)

Figure 2. Incorrect catheter positioning during placement in vena cava inferior (own observation)



Рисунок 3. Контраст, введенный через порт-систему в катетер, поступает не в нижнюю полую вену, а в один из ее притоков

Figure 3. Port-injected contrast passes through catheter into small venous branch instead of vena cava inferior

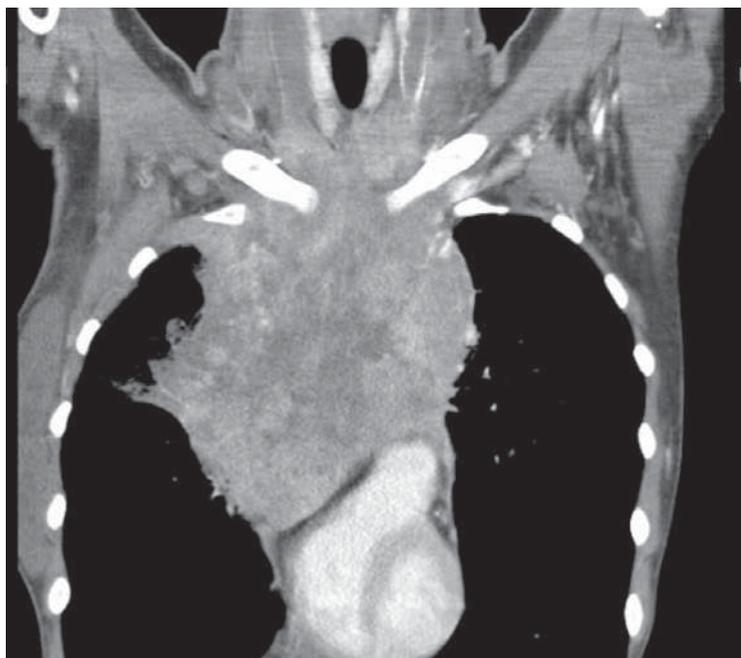


Рисунок 4. Больная первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и с синдромом верхней полой вены, самостоятельно промывающая порт-систему на бедре
Figure 4. A patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma and superior vena cava syndrome flushing the femoral port

тер было обнаружено, что дистальный конец катетера находится в одном из мелких притоков нижней полой вены, собирающей кровь от поясничных вен, катетер был установлен заново.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока была у 2 (5,7 %) из 35 больных, инфекция подкожного кармана — у 3 (8,6 %) больных. Инфекционные осложнения были вызваны преимущественно грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus epidermidis* — 2, *Staphylococcus aureus* — 2, *Streptococcus oralis* — 1, *Streptococcus parasanguinis* — 1), в 1 случае — грамотрицательной палочкой (*Klebsiella pneumoniae*). При выявлении положительной гемокультуры без признаков инфицирования подкожного кармана порт-системы были санированы с использованием антимикробных замков.

Катетер-ассоциированные тромбозы были выявлены при регулярном ультразвуковом исследовании у 6 (17 %) из 35 больных. Лишь в 1 случае имелись клинические проявления тромбоза глубоких вен, у 5 больных обнаружены «немые» бессимптомные пристеночные тромбы в бедренной вене, распространявшиеся вдоль катетера. Они не потребовали удаления порт-систем и полностью разрешились на проводимой антикоагулянтной терапии.

Дисфункция катетера, потребовавшая применения тауролака с урокиназой, возникла у 6 из 35 больных. Наличие клапанов на дистальном конце катетера не предотвращало возникновения дисфункции.

К моменту проведения анализа продолжали использовать 8 из 35 порт-систем, 22 порт-системы были удалены в связи с завершением лечения. У 3 больных порт-системы были удалены из-за инфекции подкож-

ного кармана, из них у двух больных инфекция кармана сочеталась с катетер-ассоциированным тромбозом бедренной вены и катетер-ассоциированной инфекцией, причем у одного из них причиной явилась его некомплаентность (синдром Дауна), нарушение гигиенических норм. В 1 случае порт-система была удалена в связи с клинически выраженным катетер-ассоциированным тромбозом бедренной вены без признаков инфекции, еще в 1 случае порт-система была удалена в связи с дисфункцией, когда после введения контраста выяснилось, что ее катетер находится в одной из мелких вен. Длительность использования порт-систем колебалась от 37 до 465 дней (медиана — 160 дней).

В результате противоопухолевого лечения полное разрешение синдрома верхней полой вены зарегистрировано у 27 (77,1 %) больных, частичное — у 3 (8,6 %) больных, сдавление и тромбозы в крупных венозных сосудах бассейна верхней полой вены сохранились у 5 (14,3 %) больных.

Больные отмечали удобство использования порт-систем. Камера порт-системы, расположенная на бедре, была удалена от паховой области, что позволяло осуществлять гигиенические процедуры. Больные сами могли легко вставить иглу в камеру порт-системы, промывать ее при необходимости. Порт-системы не ограничивали физической активности больных (рис. 4).

Сравнение порт-систем, установленных в верхнюю и нижнюю полую вену. Сопоставлены механические и поздние осложнения при использовании 72 порт-систем, установленных в верхнюю полую вену яремным или подключичным доступом, и 35 порт-систем, установленных в нижнюю полую вену бедренным доступом (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика поздних и механических осложнений при эксплуатации порт-систем
Table 2. Comparison of late and mechanical complications in patients with ports

Осложнения Complications		Сосудистый доступ Vascular access	
		порт-системы, установленные яремным или подключичным доступом (n = 72) ports implanted by jugular or subclavian access (n = 72)	порт-системы, установленные бедренным доступом (n = 35) femoral ports (n = 35)
Механические Mechanical	Дисфункция катетера (применение урокиназы), n (%, случаи на 1000 катетеро-дней) Catheter dysfunctions (use of urokinase), n (% per 1000 catheter days)	12 (16,7 %, 0,4)	6 (17 %, 0,9)
	Дислокация катетера, n (%), случаи на 1000 катетеро-дней) Catheter dislocation, n (% per 1000 catheter days)	2 (2,8 %, 0,06)	1 (2,6 %, 0,15)
Поздние Late	Катетер-ассоциированная инфекция кровотока, n (%, случаи на 1000 катетеро-дней) CRBSI, n (% per 1000 catheter days)	4 (5,6 %, 0,13)	2 (5,7 %, 0,3)
	Инфекция подкожного кармана, n (%, случаи на 1000 катетеро-дней) Port pocket infection, n (% per 1000 catheter days)	3 (4,2 %, 0,1)	3 (8,6 %, 0,4)
	Катетер-ассоциированный тромбоз, n (%, случаи на 1000 катетеро-дней) Catheter-related thrombosis, n (% per 1000 catheter days)	6 (8,3 %, 0,2)	6 (17,0 %, 0,9)

Note. CRBSI – catheter related blood stream infection.

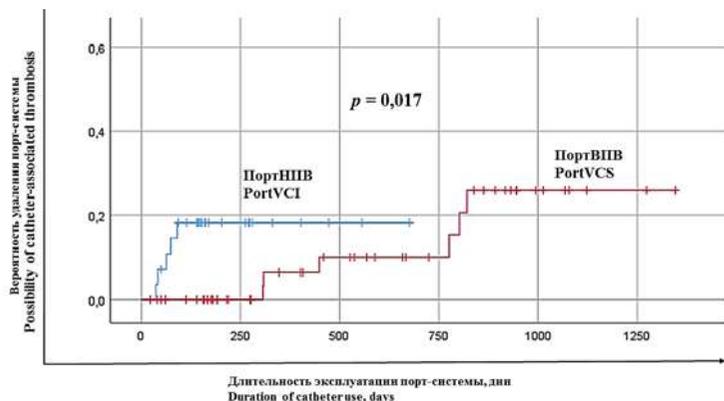


Рисунок 5. Вероятность возникновения катетер-ассоциированных тромбозов при эксплуатации порт-систем (КАТ – катетер-ассоциированный тромбоз, ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена)

Figure 5. Catheter-associated thrombosis rate in patients with ports (CAT – catheter-associated thrombosis, PortVCS – port in vena cava superior, PortVCI – port in vena cava inferior)

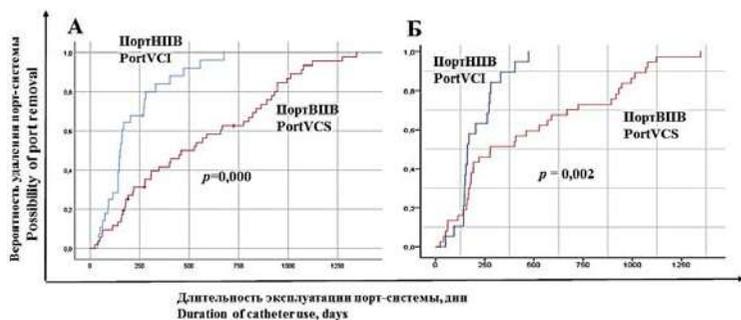


Рисунок 6. Вероятность удаления порт-систем во время эксплуатации, с учетом осложнений (А) и без осложнений (Б)

Figure 6. Figure 6. Port removal rate in patients with (A) and without (B) complications

По результатам парного анализа не выявлено значимых различий при использовании порт-систем в верхней или нижней полой вене в частоте применения урокиназы при дисфункции катетера ($p = 0,314$), дислокации катетера ($p = 0,981$), возникновения катетер-ассоциированной инфекции кровотока ($p = 0,274$), инфекции подкожного кармана ($p = 0,075$). Различия были выявлены в вероятности возникновения катетер-ассоциированного тромбоза, который при использовании бедренного доступа был значительно чаще ($p = 0,017$), вне зависимости от материала катетера ($p = 0,801$) (рис. 5). Кроме того, в порт-системах с клапанами на дистальном конце катетера дисфункции возникали чаще, чем в порт-системах с открытым дистальным концом ($p = 0,042$).

Установлены различия как в общем сроке использования порт-систем в верхней и нижней полых венах ($p = 0,0001$), так и «бессобытийном» использовании, под которым понимали продолжительность использования порт-систем без каких-либо осложнений ($p = 0,002$) (рис. 6). Суммарная продолжительность эксплуатации порт-систем, установленных в верхнюю полую вену, составила 31 843 катетеро-дня, в нижнюю полую вену – 6551 катетеро-день.

Для оценки значения вида катетера на возникновение осложнений сопоставлены результаты использования 35 порт-систем, установленных бедренным доступом, и 156 нетуннелируемых венозных катетеров Certofix Duo 7 Fr, установленных бедренным доступом. Нетуннелируемые катетеры, установленные

Таблица 3. Сравнительная характеристика порт-систем и нетуннелируемых катетеров, установленных бедренным доступом
Table 3. Comparison of femoral ports and non-tunnelled femoral catheters

Параметры Parameters	Порт-системы (n = 35) Ports (n = 35)	Нетуннелируемые катетеры (n = 156) Non-tunneled catheters (n = 156)
Количество катетеров у одного больного в период лечения, минимум-максимум (медиана) Number of catheters per patient during treatment, min-max (median)	1–2 (1)	1–14 (3)
Длительность стояния, дни минимум-максимум (медиана) Duration of catheter use, days, min-max (median)	1–676 (149)	1–106 (6)
Катетер-ассоциированный тромбоз, n (%; на 1000 катетеро-дней) Catheter-related thrombosis, n (%; per 1000 catheter days)	6 (17 %; 0,9)	16 (10,3 %; 9)
Катетер-ассоциированная инфекция, n (%; на 1000 катетеро-дней) CRBSI, n (%; per 1000 catheter days)	2 (5,7 %; 0,3)	8 (5,1 %; 4,9)

Note. CRBSI – catheter related blood stream infection.

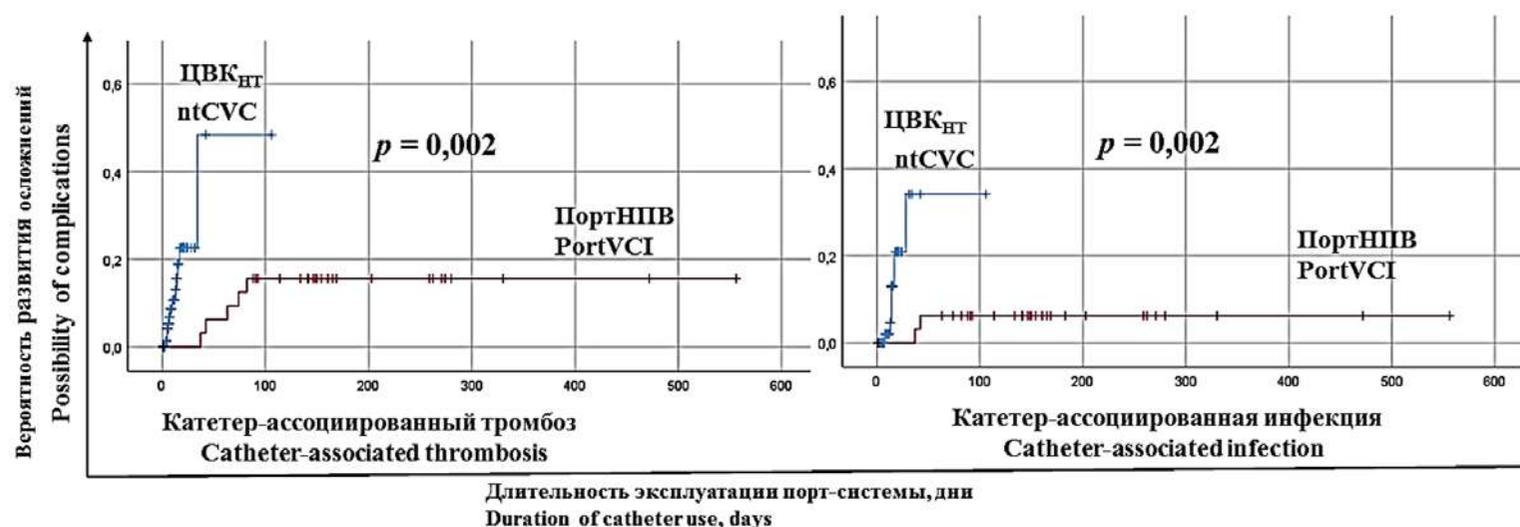


Рисунок 7. Вероятность возникновения катетер-ассоциированных тромбозов и инфекции кровотока при использовании нетуннелируемых бедренных катетеров и порт-систем, установленных бедренным доступом (ЦВК_{нт} – нетуннелируемый центральный венозный катетер, ПортНПВ – порт-система, установленная в нижнюю полую вену)
Figure 7. Catheter-associated thrombosis and bloodstream infection rates in non-tunnelled femoral catheters and femoral ports (ntCVC – non-tunnelled central venous catheter, PortVCI – port in vena cava inferior)

бедренным доступом, использовали от 1 до 106 дней (медиана — 6 дней), в результате за время лечения больному устанавливали от 1 до 14 нетуннелируемых катетеров. В отличие от этих катетеров порт-системы, установленные бедренным доступом, эксплуатировали в среднем 5 месяцев, а на все лечение у подавляющего большинства больных была достаточна имплантация одной порт-системы (табл. 3)

При использовании нетуннелируемых катетеров выявлено 16 (10,3 %) катетер-ассоциированных тромбозов (инцидентность — 9/1000 катетеро-дней), в отличие от порт-систем, при использовании которых хотя частота тромбозов и была почти в 2 раза выше (17 %), но инцидентность в 10 раз меньше (0,9/1000 катетеро-дней). Более того, лишь у 3 больных при использовании порт-систем тромбозы были клинически значимы, в остальных случаях они протекали бессимптомно и были выявлены лишь при плановом ультразвуковом исследовании. Тромбы протяженностью 2–4 см располагались по ходу бедренной вены от места входа ка-

тета в вену и ни разу не были выявлены в нижней полой вене.

Инцидентность катетер-ассоциированной инфекции кровотока при равной частоте встречаемости была в 16 раз больше при использовании нетуннелируемых катетеров, чем порт-систем, установленных бедренным доступом (табл. 3).

Методом Каплана — Мейера показано, что вероятность возникновения катетер-ассоциированных тромбозов и инфекции кровотока при использовании нетуннелируемых бедренных катетеров значительно больше, чем при использовании порт-систем, установленных бедренным доступом (рис. 7).

Обсуждение

Порт-системы нечасто устанавливают бедренным доступом. В разных лечебных учреждениях частота установки порт-систем бедренным доступом варьирует от 0,47 до 3,6 % от всех порт-систем и зависит от контингента больных, проводимого лечения. Особенностью

обследованного нами контингента больных явилось включение в исследование только гематологических больных, подавляющее большинство из которых составили больные лимфомами. Эти данные отличаются от результатов N. Wolosker и соавт. [8], согласно которым в установке порт-систем бедренным доступом нуждались в 90 % случаев больные солидными опухолями и лишь в 10 % — онкогематологические больные. Среди онкогематологических больных синдром верхней полой вены — нередкое осложнение: он выявляется у 13,1 % больных лимфомами в целом и у 60 % больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в частности [7].

При установке порт-системы бедренным доступом одним из вопросов, которые приходится решать, является локализация камеры порт-системы. Камеру порт-системы при этом доступе можно расположить на грудной клетке, на передней брюшной стенке или на бедре (рис. 8).

Ни одна из локализаций камеры не влияла на физическую активность больных [11, 19]. Расположение на грудной стенке камеры порт-системы, установленной бедренным доступом, приводит к значительному удлинению подкожного канала и катетера, что повышает риск его тромботической окклюзии. При расположении камеры на животе из-за избыточной жировой клетчатки могут возникнуть сложности с пункцией и необходимости использовать только

длинные иглы Губера, а из-за боли во время пункции происходит сокращение мышц живота, что затрудняет установку иглы в камере [19]. В клиническом наблюдении из Индии [22] сообщается о 56-летней женщине с метастатической карциномой груди и частичным тромбозом верхней полой вены. Ей была установлена порт-система через бедренную вену, а резервуар помещен на живот, справа ниже пупка. Это привело к возникновению сразу двух осложнений: во-первых, из-за ожирения невозможно было пальпировать резервуар и приходилось при пункции пользоваться ультразвуковой навигацией, а во-вторых, из-за глубокого расположения резервуара и большой толщины подкожно-жировой клетчатки длины иглы Губера было недостаточно и для пункции использовали спинальную иглу. Расположение камеры на бедре позволяет поместить ее на твердую костную основу, при этом используется наименьшая длина катетера, что уменьшает риск его окклюзии, здесь меньше подкожный жировой слой, фасция близко расположена к коже, кроме того больные могут легко пунктировать порт-систему самостоятельно, а сама пункция менее болезненна. Если пациент предпочитает спать на боку, то камера может быть помещена не латерально, а медиально. Опрос, проведенный среди медицинского персонала и больных, показал, что большинство из них предпочло локализацию резервуара порт-системы на бедре [13].

Для того чтобы определить преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом, их сравнили с порт-системами, установленными в верхнюю полую вену, что позволило оценить, как влияет разная локализация одного и того же сосудистого устройства на развитие осложнений. В настоящем исследовании частота возникновения катетер-ассоциированной инфекции кровотока и инфекции подкожного кармана значимо не различалась при обеих локализациях, однако инцидентность этих осложнений была в 3–4 раза больше при бедренном доступе (соответственно 0,3/1000 и 0,4/1000 катетеро-дней против 0,13/1000 и 0,1/1000 катетеро-дней). Это означает, что эти осложнения возникали при более коротком периоде использования порт-систем, установленных бедренным доступом. По данным других авторов, использовавших порт-системы, установленные бедренным доступом, катетер-ассоциированная инфекция кровотока встречалась в 10–21 % случаев (инцидентность — 0,46/1000 катетеро-дней), а инфекция кармана — в 5,6 % (0,23/1000 — 0,5/1000 катетеро-дней) [8, 10, 12], т. е. даже чаще, чем в настоящем исследовании, в котором все онкогематологические больные получали противоопухолевую химиотерапию, после которой у большинства из них развивалась выраженная нейтропения.

Другим значимым осложнением явились катетер-ассоциированные тромбозы, которые встречались

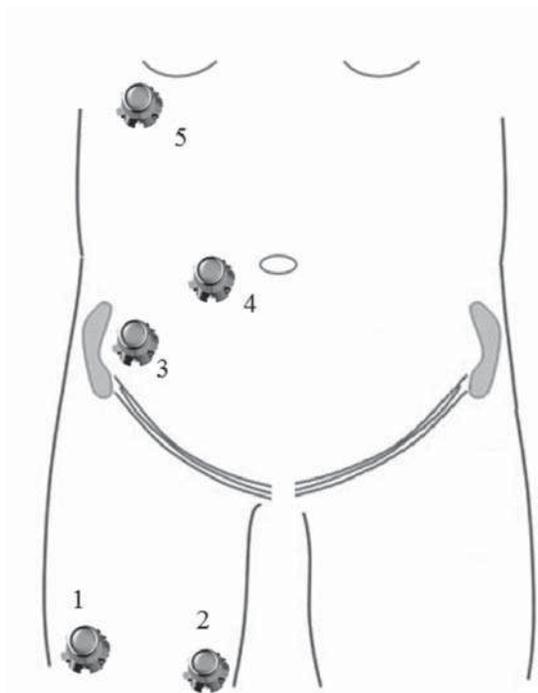


Рисунок 8. Различные локализации камеры при установке порт-системы бедренным доступом. 1 — на латеральной поверхности бедра, 2 — на медиальной поверхности бедра, 3 — на остью подвздошной кости, 4 — треть расстояния от пупка до передней подвздошной ости, 5 — на передней поверхности грудной клетки

Figure 8. Possible localities for femoral port cameras. 1 — lateral proximal third of thigh, 2 — medial proximal third of thigh, 3 — above anterior superior iliac spines, 4 — one-third distance from umbilicus to anterior superior iliac spine, 5 — anterior thoracic wall

чаще при использовании порт-систем, установленных в нижнюю, чем в верхнюю полую вену (8,3 % против 17 %, $p = 0,017$), больше была и инцидентность — 0,9/1000 против 0,2/1000 катетеро-дней. В нашем исследовании тромбозы выявлялись чаще, чем в работах других авторов, согласно которым частота тромбоза глубоких вен колебалась от 5 до 19 %, а инцидентность составила 0,23/1000 катетеро-дней [8, 10]. Возможным объяснением является тот факт, что в нашем исследовании у всех больных после катетеризации регулярно проводилось ультразвуковое исследование вен, у большинства из них тромбозы протекали бессимптомно.

С другой стороны, возникает вопрос: надо ли устанавливать порт-систему в бедренную вену или проще катетеризировать бедренную вену нетуннелируемым катетером? Но нетуннелируемые катетеры в бедренной вене не предусмотрены для длительного и тем более амбулаторного использования. Следовательно, они должны устанавливаться перед каждым очередным курсом химиотерапии и удаляться перед выпиской больного из стационара. В результате медиана продолжительности использования таких катетеров составляла 6 дней, а за время лечения лимфомы больному приходилось устанавливать от 1 до 14 (медиана — 3) нетуннелируемых венозных катетеров, установленных бедренным доступом. В то же время было достаточно одной порт-системы на все время лечения, и медиана продолжительности ее эксплуатации — 149 дней. Но дело даже не в количестве установленных катетеров, хотя каждая катетеризация вены чревата осложнениями. В 5,3 % случаев, по некоторым данным, вообще не удавалось катетеризировать бедренную вену [23]. Применение ультразвуковой навигации чаще позволяет катетеризировать бедренную вену с первой попытки [24]. В нашем исследовании все катетеризации выполнялись только под ультразвуковым контролем, и не было осложнений, обусловленных пункцией вены. Имелись различия в частоте осложнений в процессе эксплуатации сосудистого доступа. Частота катетер-ассоциированных тромбозов при катетеризации нетуннелируемыми катетерами в нашем исследовании составила 10,3 %, что больше, чем в исследовании J-J. Parienti и соавт. [23], в котором при 844 катетеризациях бедренных вен частота симптоматических тромбозов составила 1,4 %, при этом катетеры использовались, как и в нашем исследовании, в среднем 5,9 дня. Столь значительные различия можно объяснить, во-первых, частыми повторными катетеризациями одной и той же вены, что повышает

риск тромботических осложнений, а во-вторых, тем, что в нашем исследовании выявляли не только симптоматические, но и бессимптомные тромбозы, поскольку при использовании бедренного доступа регулярно выполнялось ультразвуковое исследование как по мере эксплуатации катетера, так и перед каждой последующей катетеризацией. Этим же можно объяснить и большую частоту тромбозов (17 %), выявляемых при использовании порт-систем, тем более что большинство из них были бессимптомными и являлись находкой при ультразвуковом исследовании. При этом все равно инцидентность катетер-ассоциированных тромбозов была в 10 раз меньше при использовании порт-систем по сравнению с нетуннелируемыми катетерами (0,9/1000 против 9/1000 катетеро-дней) и меньше, чем в исследовании других авторов (4,6/1000 катетеро-дней) [23].

Другой проблемой при использовании бедренного доступа была катетер-ассоциированная инфекция. Частота инфекционных осложнений была одинаковой при использовании порт-систем и нетуннелируемых катетеров (соответственно 5,7 и 5,1 %). Она больше, чем при использовании венозного бедренного катетера в других исследованиях (1,2–1,44 %) [23, 25], но в нашем исследовании катетеры устанавливались иммунокомпрометированным больным, получавшим химиотерапию, после которой у большинства развивалась нейтропения. Несмотря на это, инцидентность инфекции кровотока при использовании порт-систем, установленных бедренным доступом (0,3/1000 катетеро-дней), оказалась значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых катетеров (4,9/1000 катетеро-дней).

Таким образом, при использовании порт-систем, установленных бедренным доступом, по сравнению с порт-системами, установленными в верхнюю полую вену, чаще возникают осложнения. Однако установка порт-системы через бедренную вену — это вынужденная мера в безвыходной ситуации, когда нет доступа через сосуды бассейна верхней полых вен [19]. При этом порт-система, установленная бедренным доступом, имеет целый ряд преимуществ как по частоте катетеризаций, так и по инцидентности инфекционных и тромботических осложнений по сравнению с нетуннелируемыми катетерами, установленными бедренным доступом. В случае восстановления проходимость верхней полых вен бедренный порт может быть заменен на другой катетер в верхней полых вене либо, если нет осложнений, через него может быть продолжено лечение.

Литература

- Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am J Surg.* 2017; 213(5): 837–48. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.021.
- Niederhuber J.E., Ensminger W., Gyves J.W. et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery.* 1982; 92(4): 706–12.
- Kim D., Ryu D., Jung H. et al. Evaluation of complications of totally implantable central venous port system insertion. *Exp Ther Med.* 2019; 17(3): 2013–8. DOI: 10.3892/etm.2019.7185.
- Wu O., Boyd K., Paul J. et al. Hickman catheter and implantable port devices for the delivery of chemotherapy: A phase II randomised controlled trial and economic evaluation. *Br J Cancer.* 2016; 114(9): 979–85. DOI: 10.1038/bjc.2016.76.
- Fang S., Yang J., Song L. et al. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. *Patient Preference Adherence.* 2017; 11: 1197–204. DOI: 10.2147/PPA.S142556.
- Ng F., Mastoroudes H., Paul E. et al. A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol.* 2007; 19(7): 551–6. DOI: 10.1016/j.clon.2007.04.003.
- Галстян Г.М., Спиринов М.В., Терехова И.В. и др. Особенности обеспечения центрального венозного доступа у больных лимфомами. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 63(2): 119–26.
- Wolosker N., Yazbek G., Munia M.A. et al. Totally implantable femoral vein catheters in cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(7): 771–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.019.
- Harish K., Madhu Y.C. Femoral Port Placement — Report of Two Cases. *Indian J Surg Oncol.* 2011; 2(1): 31–3. DOI: 10.1007/s13193-011-0071-9.
- Almasi-Sperling V., Hieber S., Lermann J. et al. Femoral placement of totally implantable venous access ports in patients with bilateral breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(1): 53–8. DOI: 10.1055/s-0035-1558173.
- Chen S.-Y., Lin C.H., Chang H.-M. et al. A safe and effective method to implant a totally implantable access port in patients with synchronous bilateral mastectomies: Modified femoral vein approach. *J Surg Oncol.* 2008; 98(3): 197–9. DOI: 10.1002/jso.21048.
- Goltz J.P., Janssen H., Petritsch B. et al. Femoral placement of totally implantable venous power ports as an alternative implantation site for patients with central vein occlusions. *Support Care Cancer.* 2014; 22(2): 383–7. DOI: 10.1007/s00520-013-1984-3.
- Heiss P., Stroszczyński C., Gössmann H. Okklusion der V. cava superior. Radiologische implantation eines zentralvenösen portsystems über einen femoralen zugang. *Radiologe.* 2012; 52(5): 455–8. DOI: 10.1007/s00117-012-2317-0.
- Dholaria S., Yadav D., Gupta A. Chemo port insertion through femoral vein approach: A rare indication and a rare complication. *Indian J Cancer.* 2017; 54(1): 361. DOI: 10.4103/ijc.ijc_193_17.
- Meyer F., Buerger T., Gebauer T. et al. Unusual implantation site of a port-a-cath system via the right femoral vein. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128(7): 400–1. DOI: 10.1007/s00432-002-0353-2.
- Дубовик П.Л., Хлебников Б.А., Шайдоров М.В. Имплантируемые инфузионные порт-системы в онкологии. *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2011; (5–6): 55–60.
- Добыш К.Н., Глушанина А.С. Имплантируемая порт-система для центрального венозного доступа в лечении туберкулеза с множественной / широкой лекарственной устойчивостью. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации — 2017: сборник тезисов докладов LXXI Междунар. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 17–19 апр. 2017 г. Минск: БГМУ, 2017; 125–8.*

References

- Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am J Surg.* 2017; 213(5): 837–48. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.021.
- Niederhuber J.E., Ensminger W., Gyves J.W. et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery.* 1982; 92(4): 706–12.
- Kim D., Ryu D., Jung H. et al. Evaluation of complications of totally implantable central venous port system insertion. *Exp Ther Med.* 2019; 17(3): 2013–8. DOI: 10.3892/etm.2019.7185.
- Wu O., Boyd K., Paul J. et al. Hickman catheter and implantable port devices for the delivery of chemotherapy: A phase II randomised controlled trial and economic evaluation. *Br J Cancer.* 2016; 114(9): 979–85. DOI: 10.1038/bjc.2016.76.
- Fang S., Yang J., Song L. et al. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. *Patient Preference Adherence.* 2017; 11: 1197–204. DOI: 10.2147/PPA.S142556.
- Ng F., Mastoroudes H., Paul E. et al. A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol.* 2007; 19(7): 551–6. DOI: 10.1016/j.clon.2007.04.003.
- Galstyan G.M., Spirin M.V., Terekhova I.V. et al. Features of providing central venous access in patients with lymphomas. *Anesthesiologiya i reanimatologiya.* 2018; 63(2): 119–26 (In Russian).
- Wolosker N., Yazbek G., Munia M.A. et al. Totally implantable femoral vein catheters in cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(7): 771–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.05.019.
- Harish K., Madhu Y.C. Femoral Port Placement — Report of Two Cases. *Indian J Surg Oncol.* 2011; 2(1): 31–3. DOI: 10.1007/s13193-011-0071-9.
- Almasi-Sperling V., Hieber S., Lermann J. et al. Femoral placement of totally implantable venous access ports in patients with bilateral breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(1): 53–8. DOI: 10.1055/s-0035-1558173.
- Chen S.-Y., Lin C.H., Chang H.-M. et al. A safe and effective method to implant a totally implantable access port in patients with synchronous bilateral mastectomies: Modified femoral vein approach. *J Surg Oncol.* 2008; 98(3): 197–9. DOI: 10.1002/jso.21048.
- Goltz J.P., Janssen H., Petritsch B. et al. Femoral placement of totally implantable venous power ports as an alternative implantation site for patients with central vein occlusions. *Support Care Cancer.* 2014; 22(2): 383–7. DOI: 10.1007/s00520-013-1984-3.
- Heiss P., Stroszczyński C., Gössmann H. Okklusion der V. cava superior. Radiologische implantation eines zentralvenösen portsystems über einen femoralen zugang. *Radiologe.* 2012; 52(5): 455–8. DOI: 10.1007/s00117-012-2317-0.
- Dholaria S., Yadav D., Gupta A. Chemo port insertion through femoral vein approach: A rare indication and a rare complication. *Indian J Cancer.* 2017; 54(1): 361. DOI: 10.4103/ijc.ijc_193_17.
- Meyer F., Buerger T., Gebauer T. et al. Unusual implantation site of a port-a-cath system via the right femoral vein. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128(7): 400–1. DOI: 10.1007/s00432-002-0353-2.
- Dubovik P.L., Khlebnikov B.A., Shaydorov M.V. Implantable infusion port systems in oncology. *Tol'yatinskiy meditsinskiy konsilium.* 2011; (5–6): 55–60 (In Russian).
- Dobysch K.N., Glushanina A.S. Totally implantable central venous access ports for M/XDR-TB treatment. *Belarusian State Medical University, Minsk, 2017; 125–8 (In Russian).*

18. Cherkashin M., Berezina N., Puchkov D. et al. Femoral access for central venous port system implantation. *Cureus*. 2018; 10(3): 3–6. DOI: 10.7759/cureus.2327.
19. Toro A., Mannino M., Cappello G. et al. Totally implanted venous access devices implanted in the saphenous vein. Relation between the reservoir site and comfort / discomfort of the patients. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26(8): 1127.e9–13. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.02.025.
20. Sharp R., Cummings M., Fielder A. et al. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): A prospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(3): 677–85. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.12.002.
21. Seldinger S.I.S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953; 39(5): 368–76. DOI: 10.3109/00016925309136722.
22. Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991; 12(10): 609–21. DOI: 10.1086/646250.
23. Parienti J.J., Mongardon N., Mégarbane B. et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med*. 2015; 373(13): 1220–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500964.
24. Brass P., Hellmich M., Kolodziej L. et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1(1). DOI: 10.1002/14651858.CD011447.www.cochranelibrary.com.
25. Deshpande K.S., Hatem C., Ulrich H.L. et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med*. 2005; 33(1): 13–20. DOI: 10.1097/01.CCM.0000149838.47048.60.
18. Cherkashin M., Berezina N., Puchkov D. et al. Femoral access for central venous port system implantation. *Cureus*. 2018; 10(3): 3–6. DOI: 10.7759/cureus.2327.
19. Toro A., Mannino M., Cappello G. et al. Totally implanted venous access devices implanted in the saphenous vein. Relation between the reservoir site and comfort / discomfort of the patients. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26(8): 1127.e9–13. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.02.025.
20. Sharp R., Cummings M., Fielder A. et al. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): A prospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(3): 677–85. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.12.002.
21. Seldinger S.I.S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953; 39(5): 368–76. DOI: 10.3109/00016925309136722.
22. Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991; 12(10): 609–21. DOI: 10.1086/646250.
23. Parienti J.J., Mongardon N., Mégarbane B. et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med*. 2015; 373(13): 1220–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500964.
24. Brass P., Hellmich M., Kolodziej L. et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1(1). DOI: 10.1002/14651858.CD011447.www.cochranelibrary.com.
25. Deshpande K.S., Hatem C., Ulrich H.L. et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med*. 2005; 33(1): 13–20. DOI: 10.1097/01.CCM.0000149838.47048.60.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Спирин Михаил Васильевич, кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mvspirin@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Mikhail V. Spirin, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology, e-mail: mvspirin@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7048-060X>

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunotherapy and Post-BMT Complications, National Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Костина Ирина Эдуардовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ikost@list.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром отделения высокодозной химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: V.k.jana@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 13.06.20

Принята в печать: 27.10.2020

Irina E. Kostina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray and Computer Tomography, National Research Center for Hematology,
e-mail: ikost@list.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital at the Department of High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology,
e-mail: V.k.jana@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

*** Corresponding author**

Received 13 June 2020

Accepted 27 Oct 2020

ОЛИГоклОНАльНОСТЬ И СУБПОПУляЦИОНный СОСТАВ Т-КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОльНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Абрамова А. В.^{*}, Гальцева И. В., Михайлова Е. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ведение. Основным патогенетическим механизмом развития апластической анемии (АА) считается нарушение иммунной регуляции кроветворения.

Цель: изучить субпопуляционный состав Т-клеток и репертуар Т-клеточного рецептора у больных АА.

Методы. С 2018 по 2020 г. в исследование были включены больные АА ($n = 40$) до начала иммуносупрессивной терапии. Исследование субпопуляционного состава Т-клеток и олигоклональности Т-клеточного рецептора по семействам $V\beta$ (ТКР- $V\beta$) образцов костного мозга проводили с помощью метода проточной цитометрии.

Результаты. Выявлены наиболее характерные особенности Т-клеточных субпопуляций у всех больных АА в образцах костного мозга: увеличение количества цитотоксических Т-клеток, эффекторных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток, $CD4^+$ клеток памяти, что может подтверждать наличие длительной антигенной стимуляции с последующей активацией этих субпопуляций клеток, в результате которой происходит гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов. Уменьшение наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток, регуляторных Т-клеток, двойных негативных Т-клеток может указывать на снижение контроля за цитокинпродуцирующими Т-клетками. Установлена связь между степенью тяжести АА и количеством эффекторных Т-клеток, Т-регуляторных клеток, двойных негативных Т-клеток и PD-1-позитивных Т-клеток. Самое большое количество потенциально цитокинпродуцирующих Т-клеток и минимальное количество клеток, участвующих в регуляции Т-клеточной активности, было выявлено у больных сверхтяжелой АА. При анализе репертуара ТКР- $V\beta$ была обнаружена олигоклональная экспансия преимущественно в субпопуляции цитотоксических Т-клеток.

Заключение. Обогащение определенных семейств $V\beta$ свидетельствует о наличии аутореактивного Т-клеточного клона и подтверждает иммунный механизм развития АА. Динамическое исследование ТКР- $V\beta$ -репертуара может быть предложено в качестве мониторинга течения заболевания. Метод проточной цитофлуориметрии помогает выявить значимые биомаркеры для мониторинга клонов Т-клеток при АА с целью наиболее точной оценки активности патологического процесса при АА.

Ключевые слова: апластическая анемия, субпопуляции лимфоцитов, Т-клетка, Т-клеточный рецептор, олигоклональность, проточная цитометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: финансовая поддержка при подготовке статьи оказана фармацевтической компанией Novartis.

Для цитирования: Абрамова А.В., Гальцева И.В., Михайлова Е.А., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Олигоклональность и субпопуляционный состав Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 417–430. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430>

OLIGOCLONALITY AND SUBPOPULATION STRUCTURE OF BONE MARROW T-CELLS IN PATIENTS WITH APLASTIC ANAEMIA

Abramova A. V. *, Galtseva I. V. , Mikhailova E. A., Kapranov N. M., Davydova Yu. O., Fidarova Z. T. , Troitskaya V. V., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The main pathogenetic mechanism of the development of aplastic anemia (AA) is a violation of the immune regulation of hematopoiesis.

Aim: to study of the subpopulation composition of T-cells and the repertoire of the T-cell receptor in AA patients.

Patients and Methods. The study included AA patients (n = 40) without prior immunosuppressive therapy in 2018–2020. The T-cell subpopulation structure and T-cell receptor V β -family (TCR-V β) oligoclonality were studied in samples of bone marrow using flow cytometry.

Results. We report characteristic properties of T-cell subpopulations of bone marrow in all AA patients: elevated counts of cytotoxic T-cells, effector CD4⁺ and CD8⁺ cells, CD4⁺ memory cells, which may suggest a long-term antigenic stimulation with subsequent activation of these cell subpopulations resulting in hyperexpression of pro-inflammatory cytokines. Diminishing of naive CD4⁺ and CD8⁺ cells, regulatory and double negative T-cells may indicate a relaxing control of cytokine-producing T-cells. A relationship has been established between the AA severity and counts of effector, regulatory, double negative and PD-1 positive T-cells. A highest count of potentially cytokine-producing T-cells and lowest count of cells involved in T-cell activity regulation were observed in very severe AA patients. Studies of the TCR-V β repertoire revealed oligoclonal expansion in the cytotoxic T-cell subpopulation.

Conclusion. Enrichment in selected V β families suggests autoreactive T-cell clonality and attests to the immune nature of AA. A dynamic TCR-V β repertoire assay may be recommended in the disease monitoring. Flow cytometry helps identify valuable biomarkers for T-cell clone monitoring in AA and a better assessment of the disease progression.

Keywords: aplastic anaemia, lymphocyte subpopulations, T-cell, T-cell receptor, oligoclonality, flow cytometry

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was supported by the Novartis company.

For citation: Abramova A.V., Galtseva I.V., Mikhailova E.A., Kapranov N.M., Davydova Yu.O., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 417–430 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430>

Введение

Апластическая анемия (АА) — это редко встречающееся заболевание системы крови, характеризующееся тяжелой костномозговой недостаточностью с истощением пула гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Исследования, посвященные изучению АА, свидетельствуют об аутоиммунном механизме развития заболевания [1–3]. Главную роль в развитии аутоиммунных реакций при АА играют активированные цитотоксические Т-клетки, распознающие аутоантигены, представленные на гемопоэтических стволовых клетках с помощью молекул HLA (Human Leukocyte Antigens) класса I [4, 5]. Результаты исследований указывают на наличие антигенного стимула, который приводит к патологической активации и дисрегуляции CD4⁺ Т-клеток в костном мозге (КМ) и повышенной секреции провоспалительных цитокинов, основными из которых являются интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли- α [3, 6, 7]. Пусковой фактор активации иммунной системы неизвестен. Поэтому более детальное понимание иммунных механизмов развития болезни необходимо при разработке долгосрочного эффективного лечения.

ИФН- γ регулирует взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Являясь продуктом Т-хелперов 1-го типа, он вместе с другими провоспалительными цитокинами активирует цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) и усиливает фагоцитарные и цитотоксические реакции в очаге воспаления, которым в данном случае является КМ [8]. В КМ больных АА выявляется выраженная качественная и количественная недостаточность регуляторных Т-клеток (T-reg), которые в нормальных условиях подавляют аутореактивность других популяций Т-клеток, в частности в отношении к ГСК [9, 10]. Особую роль в иммунном ответе при АА играют Т-хелперы, которые при активации начинают секретировать интерлейкин-2, что обеспечивает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, являются источником продукции провоспалительных цитокинов [11].

Иммунный ответ и регуляцию активности Т-клеточного звена контролируют костимуляторные молекулы, которые в условиях активации Т-клеток способствуют ингибированию пролиферации, эффекторной функции (секреция цитокинов) и индукции апоптоза Т-клеток [12]. В нормальных условиях этот механизм ингибирования предотвращает чрезмерную активацию популяций Т-клеток, например нежелательные аутоиммунные реакции, поддерживая периферическую иммунную толерантность. Одной из таких костимуляторных молекул является PD-1 (Programmed cell death-1) — костимуляторный рецептор семейства CD28, который, взаимодействуя со своим лигандом PD-L1/PD-L2, ингибирует сигнальный путь, вовлеченный в активацию Т-клеток

и тем самым способствует подавлению активности Т-клеток и индукции апоптоза [13]. Блокировка либо PD-1, либо его лигандов способствует развитию системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний, что подтверждено в экспериментах на животных [14]. Результаты немногочисленных исследований показали повышенную экспрессию PD-1-рецептора на поверхности Т-клеток больных АА, что, вероятно, связано с aberrантной регуляцией активации Т-клеток при данном заболевании [15, 16]. Однако связь между высокой экспрессией PD-1 и АА не изучена.

Имеются данные о том, что у больных АА в КМ происходит пролиферация аутореактивных клонов цитотоксических Т-лимфоцитов. Этот процесс называют также олигоклональным обогащением (расширением) или экспансией Т-клеток [5, 10].

Аутоантиген потенциально может быть распознан Т-клеткой с определенным вариантом Т-клеточного рецептора (ТКР). Взаимодействие ТКР с антигеном ведет к активации Т-лимфоцита и является ключевым событием в запуске иммунного ответа [17]. ТКР состоит из двух субъединиц — α и β либо γ и δ . В каждой субъединице расположены два домена — константный (C), который закрепляет рецептор в плазматической мембране Т-лимфоцита, и переменный (V), который непосредственно отвечает за распознавание антигена. Узнавание Т-клеточным рецептором обширного спектра разнообразных антигенов достигается путем перегруппировки и рекомбинации V(D)J (V — variable, D — diversity и J — joining) участков генов переменных частей α - и β -цепей ТКР. Наибольшая изменчивость ТКР сосредоточена в участке CDR3 (complementarity determining region, CDR), который и определяет связывание рецептора с антигеном [18]. Именно этот участок представляет основной интерес при исследовании репертуара ТКР. Анализ перестройки ТКР обычно используется в диагностике лимфоидных злокачественных новообразований и может быть важным инструментом в изучении Т-клеточных реакций на патогены, и в том числе при аутоиммунных заболеваниях [19, 20].

При АА происходит нарушение иммунной регуляции и срыв толерантности к собственным антигенам, что приводит к пролиферации аутореактивных клонов Т-клеток [21–23]. Учитывая разнообразие спектра распознавания ТКР, идентификация иммунодоминантных клонов остается сложной задачей. Изучение Т-клеток и их клонального состава представляется актуальным в исследовании иммуноопосредованных гематологических заболеваний, так как может помочь в отслеживании активности заболевания, прогнозировании ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и рецидива.

Известно несколько методических подходов к изучению клонального состава Т-клеток: определение клональности по реаранжировкам генов ТКР с помощью фрагментного анализа, секвенирование нового поколения или количественное определение Т-клеток с конкретным типом вариабельного домена β -цепи ТКР (репертуар ТКР-V β) методом проточной цитофлуориметрии. Существует 65 V β -сегментов в β -локусе ТКР, которые можно сгруппировать в 25 семейств (22 функциональных семейства), причем каждый член данного семейства имеет более 75 % гомологии на уровне нуклеотидов по меньшей мере с одним из других членов того же семейства [24]. Созданы моноклональные антитела, специфично связывающиеся с ТКР, принадлежащим к определенному V β -семейству. Частота встречаемости различных ТКР-V β -семейств отличается между собой, изучена и известна у здоровых людей в периферической крови. Увеличение доли какого-либо из V β -семейств выше верхней границы нормы может свидетельствовать о наличии Т-клеточного клона в пределах данного семейства [25]. Многоцветная проточная цитометрия позволяет также изучать функциональные подгруппы Т-клеток и маркеры активации [26]. Данные подходы дают детальное представление о характере Т-клеточного ответа и могут быть использованы для изучения иммунного механизма развития АА.

Целью исследования было изучение субпопуляционного состава Т-клеток и репертуара Т-клеточного рецептора у больных АА.

Материалы и методы

В исследование были включены больные АА ($n = 40$), обследовавшиеся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России до начала ИСТ с 2018 по 2020 г. и подписавшие информированное согласие на включение в исследование. Соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1,2, медиана возраста — 25 (17–60) лет. Диагноз АА устанавливался на основании следующих критериев: трехростковая цитопения, малоклеточный КМ, отсутствие мегакариоцитов по данным миелограммы, аплазия при гистологическом исследовании КМ, отсутствие цитогенетических аномалий. Больные были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести: нетяжелая АА (НАА) ($n = 23$), тяжелая АА (ТАА) ($n = 11$) и сверхтяжелая АА (СТАА) ($n = 6$). Основным критерием тяжести АА являлось количество гранулоцитов в периферической крови в дебюте заболевания (нейтрофилы более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — для НАА, $0,2\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$ — для ТАА и менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ — для СТАА). Материал для исследования — первая порция аспирата КМ, полученная во время диагностических стерильных пункций. В качестве контрольной группы для определения субпопуляций Т-клеток и экспансии клонов V β Т-клеток использовали КМ 23 здоровых доноров КМ, подписавших информирован-

ное согласие на включение в исследование. Медиана возраста доноров составила 31 (19–52) год.

Определение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов проводили с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Для этого была разработана панель моноклональных антител к антигенам дифференцировки человека, меченых различными флуорохромными красителями, представленная в таблице 1. Использование данной панели моноклональных антител позволяет определить относительное количество Т-клеточных субпопуляций, представленных в таблице 2.

Для анализа ТКР-V β -репертуара Т-лимфоцитов КМ больных ($n = 39$) (данные одного пациента были удалены из исследования вследствие ошибки подготовки пробы) был использован коммерческий набор ЮТест Beta Mark ТКР-V β Repertoire (Beckman Coulter, Майами, Флорида, США), позволяющий оценить следующие семейства ТКР-V β : V β 1, V β 2, V β 3, V β 4, V β 5.1, V β 5.2, V β 5.3, V β 7.1, V β 7.2, V β 8, V β 9, V β 11, V β 12, V β 13.1, V β 13.2, V β 13.6, V β 14, V β 16, V β 17, V β 18, V β 20, V β 21.3, V β 22 и V β 23. Данный набор включает 8 смесей моноклональных антител — каждая содержит антитела против 3 различных областей ТКР-V β -семейств, охватывающих 24 антигена ТКР-V β , что соответствует приблизительно 70 % нормального репертуара ТКР-V β человека [27].

Изучали репертуар ТКР-V β для Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток отдельно. Система ЮТест Beta Mark была адаптирована для исследования образцов КМ здоровых доноров и больных АА. Поскольку в литературе указаны референсные значения для ТКР-V β только в периферической крови, необходимо было уточнить референсные границы для ТКР-V β в КМ. Обогащенным считали семейство V β , если оно выходило за верхнюю границу уточненного референсного интервала. Если все значения ТКР-V β находились в пределах референсных интервалов доноров, то такие значения считали поликлональными. Олигоклональный результат определяли при наличии преобладания одного и более обогащенных V β -семейств, без поликлонального фона.

Статистическая обработка. Статистическая обработка выполнена с помощью R 3.6.3, GraphPad PRISM 8.0. Границы референсных интервалов для каждого из 24 клонов были рассчитаны на основании анализа КМ доноров и включали значения от 2,5 до 97,5 процента после исключения выбросов. Если у больного доля клеток с определенным семейством V β превышала референсное значение, то делали вывод о том, что у больного выявляется клон с данным ТКР-V β -семейством. Для определения соответствия распределения нормальному использовали критерий Шапиро — Уилка. Для определения отличий в долях различных субпопуляций Т-клеток у больных и доноров использовали

Таблица 1. Моноклональные антитела к антигенам дифференцировки человека, использованные в исследовании
Table 1. Monoclonal antibodies to human differentiation antigens used in the study

№	Антигенная специфичность <i>Antigenic specificity</i>	Флуорохром <i>Fluorochrome</i>	Клон <i>Clone</i>
1	CD3	FITC – флуоресцеин изотиоцианат <i>fluorescein isothiocyanate</i>	SK7
2	CD4	APC-Су7 – аллофикоцианин-цианин 7 <i>allophycocyanin-cyanine 7</i>	SK3
3	CD8	PerCP-Су5.5 – перидинин-хлорофилл протеин-цианин 5.5 <i>peridinin-chlorophyll protein-cyanine 5.5</i>	SK1
4	CD127	PE – фикоэритрин <i>phycoerythrin</i>	A019D5
5	CD56	PE – фикоэритрин <i>phycoerythrin</i>	MY31
6	CD25	FITC – флуоресцеин изотиоцианат <i>fluorescein isothiocyanate</i>	2A3
7	CD95	PE-Су7 – фикоэритрин-цианин 7 <i>phycoerythrin-cyanine 7</i>	DX2
8	CD274 (PD-L1)	PE-Су7 – фикоэритрин-цианин 7 <i>phycoerythrin-cyanine 7</i>	MIH1
9	CD28	APC – аллофикоцианин <i>allophycocyanin</i>	CD28.2
10	CD279 (PD-1)	APC – аллофикоцианин <i>allophycocyanin</i>	MIH4

Таблица 2. Основные Т-клеточные субпопуляции и фенотип клеток, определяемые в исследовании
Table 2. Main T-cell subpopulations and phenotypes defined in the study

Т-клетки <i>T-cells</i>	Фенотип клеток <i>Cell phenotype</i>	Популяция Т-клеток, относительно которой определяли долю <i>Reference T-cells</i>
Двойные негативные Т-клетки <i>Double-negative T-cells</i>	CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD3 ⁺ клетки CD3 ⁺ cells
Двойные позитивные Т-клетки <i>Double-positive T-cells</i>	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ клетки CD3 ⁺ cells
Т-хелперы <i>T-helper cells</i>	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ клетки CD3 ⁺ cells
Цитотоксические Т-клетки <i>Cytotoxic T-cells</i>	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ клетки CD3 ⁺ cells
TNK-клетки <i>TNK cells</i>	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD3 ⁺ клетки CD3 ⁺ cells
В популяциях CD4⁺ и CD8⁺ клеток <i>CD4⁺ and CD8⁺ populations</i>		
Эффекторные Т-клетки <i>Effector T-cells</i>	CD28 ⁻ CD95 ⁺	CD28 ⁻ CD95 ⁺
Активированные Т-клетки <i>Activated T-cells</i>	CD25 ⁺	CD25 ⁺
Т-клетки «памяти» <i>Memory T-cells</i>	CD28 ⁺ CD95 ⁺	CD28 ⁺ CD95 ⁺
Регуляторные Т-клетки <i>Regulatory T-cells</i>	CD25 ⁺ CD127 ⁻	–
PD-1-позитивные клетки <i>PD-1 positive cells</i>	CD279 ⁺	CD279 ⁺
PD-L1-позитивные клетки <i>PD-L1 positive cells</i>	CD274 ⁺	CD274 ⁺
Наивные Т-клетки <i>Naive T-cells</i>	CD28 ⁺ CD95 ⁻	CD28 ⁺ CD95 ⁻

T-критерий Стьюдента, если данные были распределены нормально, и критерий Манна — Уитни — в случае ненормальных распределений. Сравнение субпопуляций *T*-клеток у больных АА с различной степенью тяжести и доноров осуществлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Данна. Для всех использованных критериев значимым был выбран уровень $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде среднего \pm стандартной ошибки среднего.

Результаты

Субпопуляционный состав *T*-клеток костного мозга больных АА и доноров. При анализе субпопуляционного состава *T*-клеток у больных АА выявлена достоверно ($p < 0,05$) большая доля $CD4^+$ и $CD8^+$ эффекторных клеток, $CD4^+$ клеток «памяти», $CD4^+PD-1^+$ и $CD8^+PD-1^+$, а количество субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ наивных клеток, $CD4^+PD-L1^+$ было достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с аналогичными субпопуляциями доноров (рис. 1). Субпопуляции $CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+CD4^+CD8^+$ (двойные позитивные *T*-клетки), $CD3^+CD4^-CD8^-$ (двойные негативные *T*-клетки), $CD8^+$ клеток «памяти», регуляторных *T*-клеток, активированных $CD4^+$ и $CD8^+$, $CD8^+PD-L1^+$ клеток больных достоверно не отличались от аналогичных субпопуляций доноров (табл. 3).

Субпопуляционный состав *T*-клеток костного мозга больных АА в зависимости от степени тяжести заболевания. При сравнении основных субпопуляций *T*-клеток у больных в зависимости от степени тяжести АА достоверные отличия ($p < 0,05$) были получены только в популяции двойных негативных ($CD3^+CD4^-CD8^-$) *T*-клеток (табл. 3). Однако у больных СТАА количество цитотоксических *T*-клеток, эффекторных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток было больше, а количество *T*-хелперов, наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток, $CD8^+$ клеток «памяти» и регуляторных *T*-клеток меньше, чем у больных НАА и ТАА (рис. 1). Эти отличия не были достоверными, вероятно, вследствие малого числа больных.

Сравнение субпопуляционного состава *T*-клеток костного мозга доноров и больных АА в зависимости от степени тяжести заболевания. При сравнении каждой группы тяжести АА (НАА, ТАА, СТАА) с референсными значениями, полученными у доноров, были обнаружены достоверные отличия ($p < 0,05$) по следующим субпопуляциям *T*-клеток: в группе НАА выявлено большее количество $CD4^+$ клеток «памяти», эффекторных $CD8^+$ клеток и меньшая доля наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток; в группе СТАА выявлено большее количество эффекторных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток, $PD-1^+CD4^+$ клеток и меньшее количество $PD-L1^+CD4^+$ и $PD-L1^+CD8^+$ клеток. Таким образом, более выраженные отличия субпопуляционного состава *T*-клеток были получены у больных НАА и СТАА

(рис. 1). Достоверных различий между остальными исследуемыми субпопуляциями не было выявлено, что может быть связано с небольшой выборкой больных в каждой группе.

Определение олигоклональности ТКР-V β -семейств у больных АА. При исследовании *T*-клеточного репертуара V β -семейств *T*-хелперов у больных АА величина определяемого клона не превышала 10 % по сравнению с референсными значениями доноров (рис. 2А). При анализе цитотоксических *T*-клеток были определены клоны с преобладающими семействами, величина которых достигала 35 % по сравнению с референсными значениями (рис. 2Б).

В популяции *T*-хелперов у больных наиболее часто встречались обогащенные семейства — V β 5.2 ($n = 5$), V β 16 ($n = 5$), V β 13.2 ($n = 6$), V β 8 ($n = 8$), V β 1 ($n = 9$), V β 20 ($n = 12$), V β 17 ($n = 14$). Четыре клона (V β 3, 5.3, 9, 23) из 24 V β -клонов не превышали референсных значений у всех больных АА. Только у 3 больных НАА не было выявлено клонов V β .

В популяции *T*-хелперов был проведен анализ количества клонов V β в зависимости от степени тяжести АА. У 3 больных НАА не было выявлено расширения по ТКР-V β , а у 20 больных НАА количество обогащенных семейств V β варьировало от 1 до 6. У всех больных ТАА было обнаружено обогащение как минимум одного семейства V β . У всех больных СТАА были обнаружены клоны ТКР-V β , однако их количество не превышало трех (рис. 2В, табл. 4).

В популяции $CD8^+$ *T*-клеток у больных наиболее часто встречались клоны — V β 1 ($n = 5$), V β 23 ($n = 5$), V β 16 ($n = 7$), V β 18 ($n = 7$), V β 7.2 ($n = 9$), V β 11 ($n = 10$), V β 17 ($n = 12$). Два V β -семейства (V β 5.1, 5.3) не превышали референсных значений ни у одного больного. При анализе $CD8^+$ *T*-клеток у двоих больных НАА и ТАА не было выявлено обогащенных семейств V β . У больных СТАА выявлялись ТКР-V β -клоны, и их количество варьировало от 1 до 4 (рис. 2Г, табл. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению субпопуляционного состава *T*-клеток и исследованию репертуара *T*-клеточного рецептора у больных АА с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Количества $CD4^+$ и $CD8^+$ *T*-клеток достоверно не отличались у больных и доноров. При детальном исследовании субпопуляционного состава *T*-клеток выявлено, что у больных АА наблюдался сдвиг в сторону терминальных эффекторных клеток. Субпопуляции *T*-клеток памяти, обладающие эффекторной способностью, наряду с цитотоксическими клетками, могут быть источником продукции ИФН- γ при АА, который является негативным регулятором гемопоэза. Меньшая доля «наивных» $CD4^+$ и $CD8^+$ *T*-клеток может свидетельствовать об истощении этих субпопуляций вследствие длительной антигенной

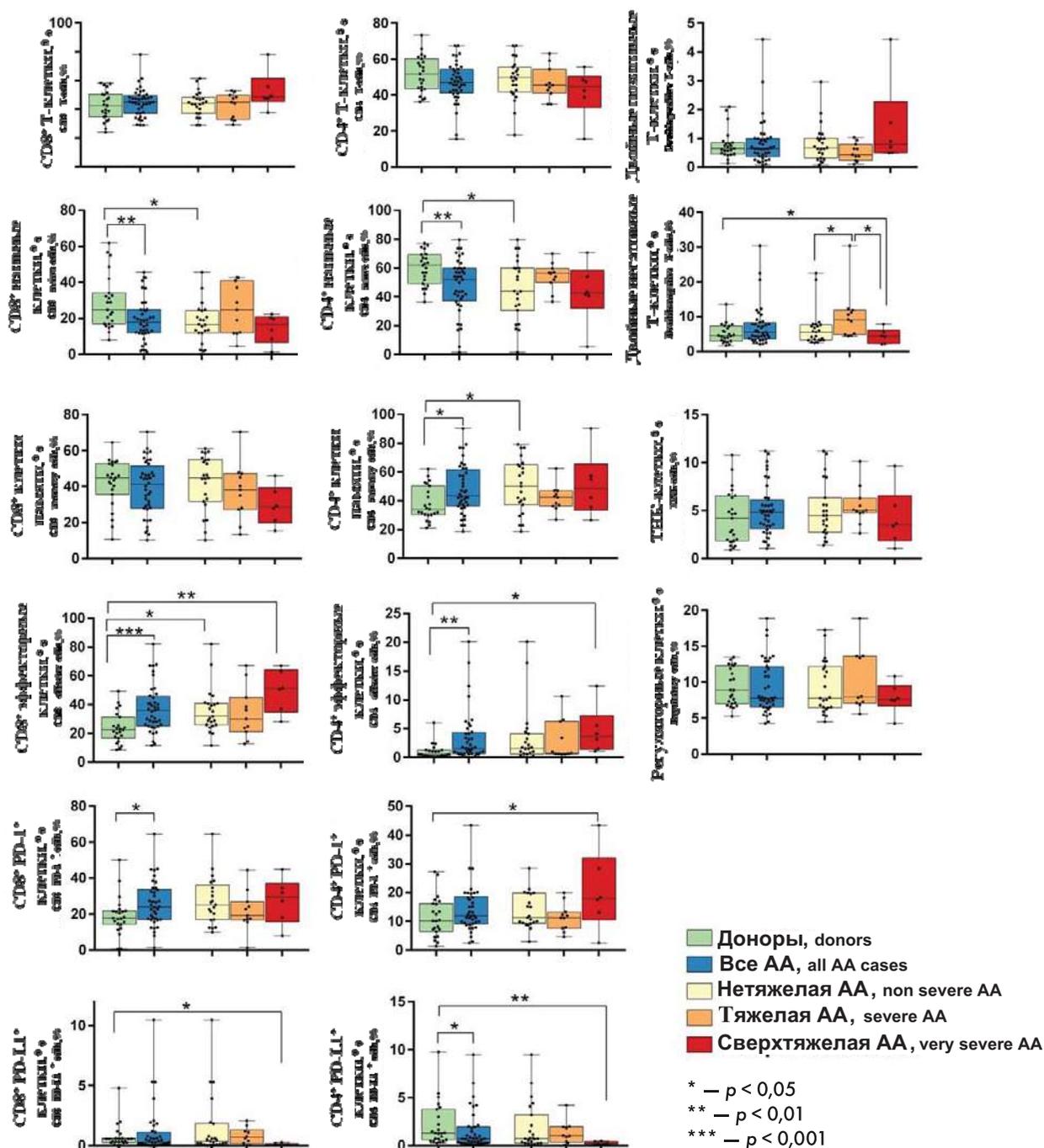


Рисунок 1. Субпопуляции Т-лимфоцитов у больных АА в сравнении с донорами и в зависимости от степени тяжести АА (Т-хелперы, цитотоксические клетки, наивные и Т-клетки «памяти», эффекторные Т-клетки, ТНК-клетки, регуляторные Т-клетки, двойные позитивные и двойные негативные Т-клетки, доля PD-1- и PD-L1-позитивных клеток среди популяции Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток)

Figure 1. T-lymphocyte subpopulations in AA patients compared to donors and relative to AA severity (T-helper cells, cytotoxic cells, naive and memory T-cells, effector T-cells, TNK cells, regulatory T-cells, double positive and double negative T-cells, portions of PD-1 and PD-L1 positive cells in T-helper cells and cytotoxic T-cell populations)

стимуляции. Кроме того, у больных АА выявлена большая доля PD-1⁺ Т-клеток, а, как известно, PD-1-путь вовлечен в процесс активации Т-лимфоцитов, которые оказывают регуляторное воздействие на все этапы кроветворения [28].

Наиболее значительные различия были получены при анализе результатов в зависимости от степени тяжести АА. У больных ТАА и НАА все исследуемые субпопуляции Т-лимфоцитов были сопоставимы. У больных СТАА изменения субпопуляционного

состава были наиболее выраженными. У этих больных была выявлена наименьшая доля двойных негативных Т-клеток (CD3⁺CD4⁻CD8⁻). Известно, что двойные негативные Т-клетки могут выступать в роли регуляторных клеток, предотвращая развитие аутоиммунных заболеваний [29]. Кроме того, у больных СТАА определялась наименьшая доля регуляторных Т-клеток, хотя эти отличия были незначительными, что может быть связано с недостаточным числом больных. Считают, что Т-рег играют ключевую

Таблица 3. Относительное количество субпопуляций Т-клеток у больных АА и доноров КМ
Table 3. Relative T-cell subpopulation counts in AA patients and bone marrow donors

Субпопуляция лимфоцитов Lymphocyte subpopulation	Доноры Donors	Все случаи АА All AA types	НАА Non severe AA	ТАА Severe AA	СТАА Very severe AA
Т-хелперы, % (от лимфоцитов) T-helper cells, % of lymphocytes	51,67 ± 2,1	47,03 ± 1,79	48,67 ± 2,41	46,66 ± 2,72	41,42 ± 5,67
Цитотоксические Т-клетки, % (от лимфоцитов) Cytotoxic T-cells, % of lymphocytes	42,36 ± 2,13	44,9 ± 1,55	43,97 ± 1,76	42,55 ± 2,64	52,73 ± 5,6
НКТ-клетки, % (от лимфоцитов) NKT-cells, % of lymphocytes	4,28 ± 0,58	5,04 ± 0,42	5,03 ± 0,6	5,5 ± 0,6	4,24 ± 1,25
CD3⁺CD4⁺CD8⁻ клетки, % (от лимфоцитов) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ cells, % of lymphocytes	5,18 ± 0,57	7,24 ± 0,92	6,53 ± 1,07	10,27 ± 2,22**	4,42 ± 0,87
CD3⁺CD4⁺CD8⁺ клетки, % (от лимфоцитов) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ cells, % of lymphocytes	0,79 ± 0,1	0,83 ± 0,13	0,83 ± 0,13	0,52 ± 0,09	1,43 ± 0,62
Эффекторные CD4⁺ клетки, % (от Т-хелперов) Effector CD4 ⁺ cells, % of T-helper cells	1,04 ± 0,27	3,39 ± 0,71*	3,3 ± 1,05	2,88 ± 1,04	4,66 ± 1,7
Наивные CD4⁺ клетки, % (от Т-хелперов) Naive CD4 ⁺ cells, % of T-helper cells	59,73 ± 2,41	47,56 ± 2,97*	45,65 ± 4,41	54,2 ± 2,87	42,72 ± 8,78
CD4⁺ клетки «памяти», % (от Т-хелперов) Memory CD4 ⁺ cells, % of T-helper cells	37,99 ± 2,46	47,99 ± 2,71*	50,1 ± 3,86	41,83 ± 2,74	51,18 ± 9,15
Эффекторные CD8⁺ клетки, % (от Т-цитотоксических клеток) Effector CD8 ⁺ cells, % of cytotoxic T-cells	23,78 ± 2,22	37,26 ± 2,61*	35,61 ± 3,22	33,98 ± 5,38	49,6 ± 6,09
Наивные CD8⁺ клетки, % (от Т-цитотоксических клеток) Naive CD8 ⁺ cells, % of cytotoxic T-cells	28,8 ± 3,13	18,77 ± 1,91*	16,91 ± 2,32	25,09 ± 4,28	14,31 ± 3,34
CD8⁺ клетки «памяти», % (от Т-цитотоксических клеток) Memory CD8 ⁺ cells, % of cytotoxic T-cells	41,92 ± 2,77	39,15 ± 2,41	42,5 ± 3,17	37,36 ± 4,79	29,61 ± 4,48
Регуляторные Т-клетки, % (от Т-хелперов) Regulatory T-cells, % of T-helper cells	9,36 ± 0,54	9,31 ± 0,59	9,28 ± 0,76	10,25 ± 1,37	7,84 ± 0,88
Активированные CD4⁺ клетки, % (от Т-хелперов) Activated CD4 ⁺ cells, % of T-helper cells	17,44 ± 2,63	20,93 ± 2,07	21,97 ± 3,09	20,12 ± 3,39	18,33 ± 3,63
CD4⁺PD-1⁺ клетки, % (от Т-хелперов) CD4 ⁺ PD-1 ⁺ cells, % of T-helper cells	11,42 ± 1,45	14,03 ± 1,27*	13,59 ± 1,33	11,3 ± 1,42	20,54 ± 5,69
CD4⁺PD-L1⁺ клетки, % (от Т-хелперов) CD4 ⁺ PD-L1 ⁺ cells, % of T-helper cells	2,22 ± 0,48	1,52 ± 0,33*	1,91 ± 0,51	1,38 ± 0,39	0,27 ± 0,06
CD8⁺PD-1⁺ клетки, % (от Т-цитотоксических клеток) CD8 ⁺ PD-1 ⁺ cells, of% cytotoxic T-cells	19,05 ± 2,22	25,73 ± 2,03*	27,27 ± 2,9	21,83 ± 3,31	27,48 ± 5,29
CD8⁺PD-L1⁺ клетки, % (от Т-цитотоксических клеток) CD8 ⁺ PD-L1 ⁺ cells, of% cytotoxic T-cells	0,76 ± 0,21	0,76 ± 0,21	1,46 ± 0,53	0,81 ± 0,22	0,1 ± 0,04

Примечание. * — достоверные различия между больными АА и здоровыми донорами ($p < 0,05$); ** — достоверные различия между больными АА в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,05$).

Note. * — significant differences in AA patients vs. healthy donors ($p < 0.05$); ** — significant differences between AA patients relative to the disease severity ($p < 0.05$).

роль в механизмах иммунной толерантности [30]. Основными функциями Т-рег является их выраженная способность подавлять активацию Т-эффекторов или клеток «памяти», а также регулировать аутореактивность Т-клеток [31]. Уменьшенное количество Т-рег не в состоянии подавить функцию активированных Т-клеток, которые повреждают кроветворные клетки в КМ. Также можно предположить, что даже при «нормальном» количестве Т-рег их функциональные свойства могут быть нарушены у больных АА. В работе S. Kordasti и соавт. [7] показано, что Т-рег, выделенные

у больных АА, крайне слабо подавляют секрецию ИФН- γ и фактора некроза опухоли- β , что является их функциональным дефектом.

Также обнаружено, что наибольшая доля PD-1-позитивных Т-клеток выявлялась у больных СТАА. В норме связывание PD-1 его лигандами PD-L1 и PD-L2 подавляет пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов [14]. Аберрантная высокая экспрессия костимуляторных молекул, включая PD-1, возможно связана с постоянной активацией аутореактивных Т-клеток при АА. Повышенная экспрессия PD-1

Таблица 4. Количественное обогащение семейств Vβ в общей группе больных АА, а также в зависимости от степени тяжести АА
Table 4. Quantitative enrichment of Vβ families in all patients and AA severity groups

количество обогащенных Vβ-семейств, превышающих референсные значения number of enriched Vβ families exceeding reference values	Т-хелперы (CD4 ⁺ клетки) T-helper cells (CD4 ⁺ cells)				Цитотоксические клетки (CD8 ⁺ клетки) Cytotoxic T-cells (CD8 ⁺ cells)			
	TAA SAA (n = 11)	НАА Non SAA (n = 22)	СТАА Very SAA (n = 6)	больные АА с обогащением Vβ семейств number of AA patients with Vβ enrichment	TAA SAA (n = 11)	НАА Non SAA (n = 22)	СТАА Very SAA (n = 6)	больные АА с обогащением Vβ-семейств number of AA patients with Vβ enrichment
0	–	3	–	3	1	1	–	2
1	4	5	2	11	1	7	1	9
2	2	5	1	8	4	7	2	13
3	4	6	3	13	5	4	2	11
4	1	2	–	3	–	2	1	3
5	–	–	–	–	–	1	–	1
6	–	1	–	1	–	–	–	–

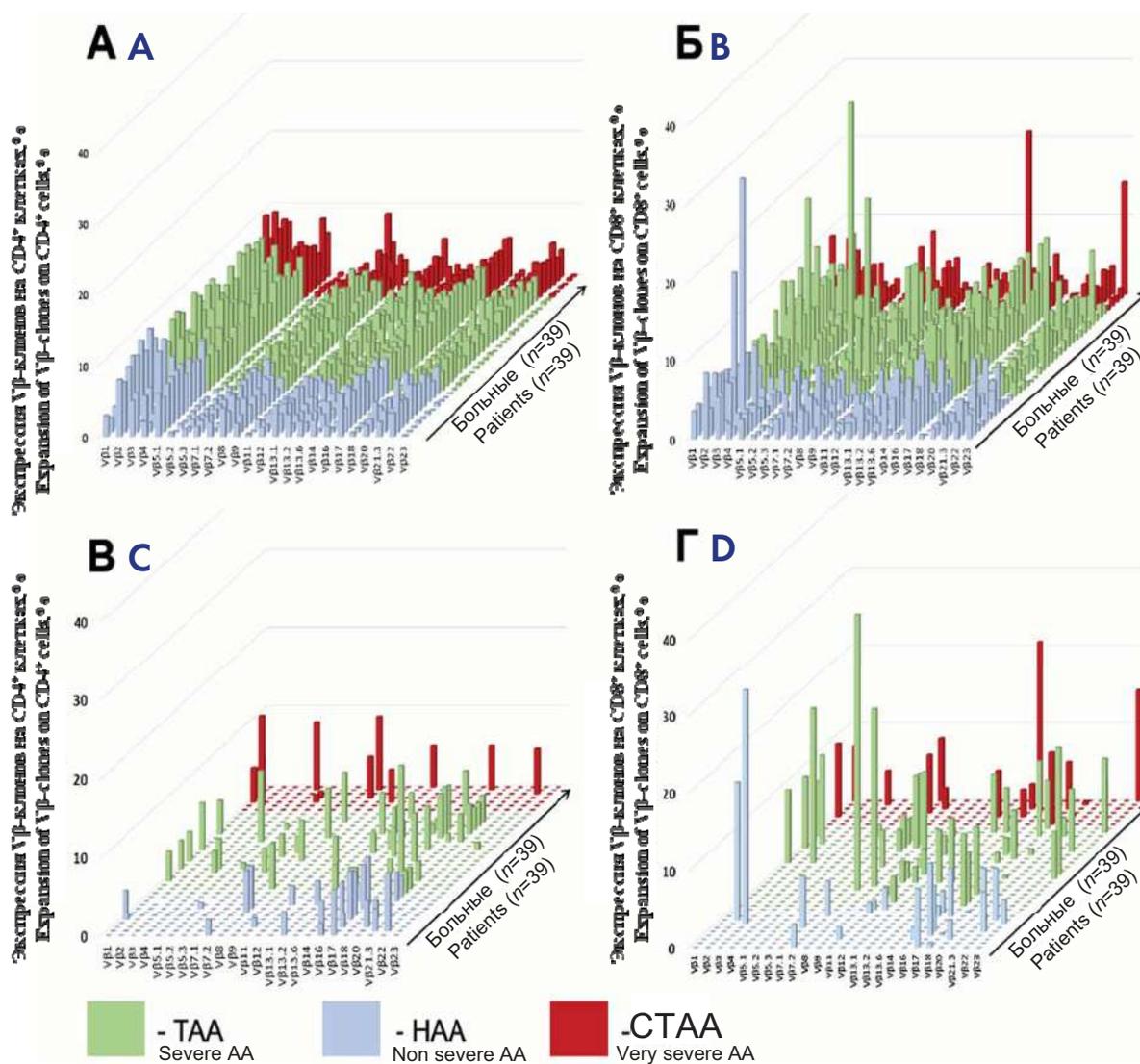


Рисунок 2. Распределения Vβ-семейств в популяциях CD3⁺CD8⁺ и CD3⁺CD4⁺ клеток больных АА (n = 39). А — все Vβ-семейства, экспрессируемые на CD3⁺CD4⁺ клетках больных АА. Б — все Vβ-семейства, экспрессируемые на CD3⁺CD8⁺ клетках больных АА. В — доля Vβ-семейств в популяции CD3⁺CD4⁺ клеток, превышающих референсные значения. Г — доля Vβ-семейств в популяции CD3⁺CD8⁺ клеток, превышающих референсные значения

Figure 2. Distribution of Vβ families in CD3⁺CD8⁺ and CD3⁺CD4⁺ populations in AA patients (n = 39). A — total CD3⁺CD4⁺-expressed Vβ families in AA patients. B — total CD3⁺CD8⁺-expressed Vβ families in AA patients. C — portion of CD3⁺CD4⁺-Vβ families exceeding reference values. D — portion of CD3⁺CD8⁺-Vβ families exceeding reference values

на Т-клетках, обнаруженная в настоящем исследовании, по-видимому, не способствует подавлению функции Т-клеток. Однако механизм, лежащий в основе дисфункции PD-1, остается до сих пор неясным. Доля PD-1-позитивных Т-клеток может ассоциироваться со степенью тяжести АА. Таким образом, у больных СТАА определялся дефицит общего числа Т-хелперов и преобладание цитотоксических Т-клеток, значительное уменьшение количества регуляторных клеток, что согласуется с ранее опубликованными исследованиями [32–34].

Олигоклональная экспансия Т-клеток является ключевым событием в патогенезе АА. В многочисленных исследованиях показано обогащение V β -семейств в популяциях CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. При этом изменения клонов V β в популяции Т-хелперов были значительно меньше, чем в популяции цитотоксических клеток [35–37]. Аналогичный результат получен в настоящем исследовании. При анализе репертуара ТКР-V β методом проточной цитофлуориметрии было обнаружено, что характер распределения семейств V β в Т-хелперах поликлонален (рис. 2А). Несмотря на поликлональную картину, у 92,3 % больных АА среди CD4⁺ клеток выявлялось, как минимум, одно семейство V β , размер которого не превышал референсный интервал более чем на 10 % (рис. 2В), что не является значительным отклонением от референсных значений доноров.

В отличие от Т-хелперов в популяции цитотоксических Т-клеток размер выявляемых клонов ТКР-V β был более выраженным с максимальным значением обогащенного семейства у одного больного до 35 % (рис. 2Б). У 2 больных (5 %) не было выявлено увеличения V β -семейств в популяции цитотоксических клеток. Количество клонов у каждого больного варьировало от 1 до 6, но с большей частотой определялось 1, 2 или 3 клон. Наиболее часто встречалось обогащение семейств V β 11, V β 17, V β 20, причем количество V β 17 было увеличено как среди Т-хелперов, так и среди цитотоксических клеток.

Определение репертуара ТКР-V β с помощью метода проточной цитофлуориметрии доступнее, быстрее и имеет меньшую стоимость по сравнению с секвенированием нового поколения и может быть выполнено с использованием коммерческого набора. Однако, используя данную методику, можно выявить только расширение определенного V β -семейства, что не эквивалентно понятию «клон», принятому в молекулярной биологии. Выявленные с помощью проточной цитофлуориметрии обогащенные V β -семейства у больных с АА могут быть использованы для оценки ответа на ИСТ и активности заболевания.

Таким образом, в настоящем исследовании проведен анализ значительного количества характери-

стик Т-лимфоцитов у большой группы больных АА. Были выявлены наиболее характерные особенности Т-клеточных субпопуляций у всех больных АА: увеличение количества цитотоксических Т-клеток, эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ клеток, CD4⁺ клеток «памяти», что может подтверждать наличие длительной антигенной стимуляции с последующей активацией этих субпопуляций клеток, в результате которой происходит гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов. Уменьшение «наивных» CD4⁺ и CD8⁺ клеток, регуляторных Т-клеток, двойных негативных Т-клеток (CD3⁺CD4⁺CD8⁻) доказывает снижение контроля за цитокинпродуцирующими Т-клетками.

Была установлена связь между степенью тяжести АА и количеством эффекторных Т-клеток, Т-регуляторных клеток, двойных негативных Т-клеток и PD-1-позитивных Т-клеток: самое большое количество потенциально цитокинпродуцирующих Т-клеток и минимальное количество клеток, участвующих в регуляции Т-клеточной активности, было выявлено у больных СТАА.

Сравнительный анализ проведен с использованием образцов КМ. В большинстве исследований анализ клеточных популяций у больных АА проводится на образцах периферической крови, однако в данной работе исследование КМ позволило получить более детальную информацию об изменениях Т-клеточных субпопуляций [7, 38, 39]. При анализе репертуара ТКР-V β была обнаружена олигоклональная экспансия преимущественно в субпопуляции цитотоксических Т-клеток. Можно предположить, что обогащение семейств V β свидетельствует о наличии аутореактивного Т-клеточного клона и подтверждает иммунный патогенез АА.

Требуется дальнейшее изучение многочисленных клеточных субпопуляций, участвующих в аномальном иммунном ответе при АА, так как ни аутоантигены, ни причины развития аутореактивности при АА не установлены. Подробное исследование субпопуляционного состава Т-клеток при этом заболевании необходимо для лучшего понимания патофизиологии АА, а также для поиска оптимальных программ лечения. Динамическое исследование ТКР-V β -репертуара может быть предложено в качестве мониторинга течения заболевания, учитывая, что доминантные клоны, выявляемые в дебюте болезни, могут вновь определяться перед рецидивом, являясь предвестником возврата болезни [23, 35]. Метод проточной цитофлуориметрии помогает выявлять значимые биомаркеры для мониторинга клонов Т-клеток при АА с целью наиболее точной оценки активности патологического процесса при АА, но для этого необходимы большая когорта больных и исследования на разных этапах терапии АА.

Литература

1. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антилимфоцитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 50(7): 11–8.
2. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study. *Br J Haematol*. 2014; 164(4): 546–54. DOI: 10.1111/bjh.12661.
3. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108(8): 2509–19. DOI: 10.1182/blood-2006-03-010777.
4. Chen J., Ellison F.M., Eckhaus M.A. et al. Minor antigen H60-mediated aplastic anemia is ameliorated by immunosuppression and the infusion of regulatory T-cells. *J Immunol*. 2007; 178(7): 4159–68. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4159.
5. Risitano A.M., Maciejewski J.P., Green S. et al. In vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: Molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR β -CDR3 sequencing. *Lancet*. 2004; 364(9431): 355–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16724-X.
6. Zeng W., Kajigaya S., Chen G. et al. Transcript profile of CD4⁺ and CD8⁺ T-cells from the bone marrow of acquired aplastic anemia patients. *Exp Hematol*. 2004; 32(9): 806–14. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.06.004.
7. Kordasti S., Marsh J., Al-Khan S. et al. Functional characterization of CD4⁺ T-cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012; 119(9): 2033–43. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368308.
8. Tau G., Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. *Allergy*. 1999; 54(12): 1233–51. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00099.x.
9. Solomou E.E., Rezvani K., Mielke S. et al. Deficient CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺ T-regulatory cells in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 110(5): 1603–6. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066258.
10. Shi J., Ge M., Lu S. et al. Intrinsic impairment of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(8): 1624–32. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390708.
11. Zoumbos N.C., Ferris W.O., Hsu S.-M. et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1984; 58(1): 95–105. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1984.tb06063.x.
12. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11(11): 3887–95. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
13. Keir M.E., Liang S.C., Guleria I. et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883–95. DOI: 10.1084/jem.20051776.
14. Fife B.T., Pauken K.E. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1217(1): 45–59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x.
15. Zhao W., Zhang Y., Zhang P. et al. High programmed death 1 expression on T-cells in aplastic anemia. *Immunol Lett*. 2017; 183: 44–51. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.016.
16. Wu H., Miao M., Zhang G. et al. Soluble PD-1 is associated with aberrant regulation of T-cells activation in aplastic anemia. *Immunol Invest*. 2009; 38(5): 408–21. DOI: 10.1080/08820130902912332.
17. Choo S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007; 48(1): 11–23. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
18. Rudolph M.G., Stanfield R.L., Wilson I.A. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24(1): 419–66. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115658.

References

1. Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Ustinova E.N. et al. Combined immunosuppressive therapy for aplastic anaemia: efficacy of antithymocyte globulin repeated courses. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 50(7): 11–8 (In Russian).
2. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study. *Br J Haematol*. 2014; 164(4): 546–54. DOI: 10.1111/bjh.12661.
3. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108(8): 2509–19. DOI: 10.1182/blood-2006-03-010777.
4. Chen J., Ellison F.M., Eckhaus M.A. et al. Minor antigen H60-mediated aplastic anemia is ameliorated by immunosuppression and the infusion of regulatory T-cells. *J Immunol*. 2007; 178(7): 4159–68. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4159.
5. Risitano A.M., Maciejewski J.P., Green S. et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: Molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR β -CDR3 sequencing. *Lancet*. 2004; 364(9431): 355–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16724-X.
6. Zeng W., Kajigaya S., Chen G. et al. Transcript profile of CD4⁺ and CD8⁺ T-cells from the bone marrow of acquired aplastic anemia patients. *Exp Hematol*. 2004; 32(9): 806–14. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.06.004.
7. Kordasti S., Marsh J., Al-Khan S. et al. Functional characterization of CD4⁺ T-cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012; 119(9): 2033–43. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368308.
8. Tau G., Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. *Allergy*. 1999; 54(12): 1233–51. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00099.x.
9. Solomou E.E., Rezvani K., Mielke S. et al. Deficient CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺ T-regulatory cells in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 110(5): 1603–6. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066258.
10. Shi J., Ge M., Lu S. et al. Intrinsic impairment of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(8): 1624–32. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390708.
11. Zoumbos N.C., Ferris W.O., Hsu S.-M. et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1984; 58(1): 95–105. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1984.tb06063.x.
12. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11(11): 3887–95. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
13. Keir M.E., Liang S.C., Guleria I. et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883–95. DOI: 10.1084/jem.20051776.
14. Fife B.T., Pauken K.E. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1217(1): 45–59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x.
15. Zhao W., Zhang Y., Zhang P. et al. High programmed death 1 expression on T-cells in aplastic anemia. *Immunol Lett*. 2017; 183: 44–51. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.016.
16. Wu H., Miao M., Zhang G. et al. Soluble PD-1 is associated with aberrant regulation of T-cells activation in aplastic anemia. *Immunol Invest*. 2009; 38(5): 408–21. DOI: 10.1080/08820130902912332.
17. Choo S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007; 48(1): 11–23. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
18. Rudolph M.G., Stanfield R.L., Wilson I.A. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24(1): 419–66. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115658.

19. Attygalle A., Al-Jehani R., Diss T.C. et al. Neoplastic T-cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*. 2002; 99(2): 627–33. DOI: 10.1182/blood.V99.2.627.
20. Cui J.H., Lin K.R., Yuan S.H. et al. TCR repertoire as a novel indicator for immune monitoring and prognosis assessment of patients with cervical cancer. *Front Immunol*. 2018; 9: 2729. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02729.
21. Lundell R., Hartung L., Hill S. et al. T-cell large granular lymphocyte leukemias have multiple phenotypic abnormalities involving pan-T-cell antigens and receptors for MHC molecules. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124(6): 937–46. DOI: 10.1309/PH7X78HF4FW4PRKW.
22. Kook H., Risitano A.M., Zeng W. et al. Changes in T-cell receptor VB repertoire in aplastic anemia: Effects of different immunosuppressive regimens. *Blood*. 2002; 99(10): 3668–75. DOI: 10.1182/blood.V99.10.3668.
23. Risitano A.M., Kook H., Zeng W. et al. Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by V β CDR3 spectratyping and flow cytometry. *Blood*. 2002; 100(1): 178–83. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0236.
24. Rowen L., Koop B.F., Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human β T-cell receptor locus. *Science*. 1996; 272(5269): 1755–62. DOI: 10.1126/science.272.5269.1755.
25. Tembhare P., Yuan C.M., Morris J.C. et al. Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by V β repertoire analysis in fine-needle aspirates and cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(2): 220–6. DOI: 10.1309/AJCPPT93VZMAREHK.
26. Cossarizza A., Chang H.D., Radbruch A. et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol*. 2019; 49(10): 1457–973. DOI: 10.1002/eji.201970107.
27. Tembhare P., Yuan C.M., Xi L. et al. Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by V β repertoire analysis: Detection of T-cell clonality at diagnosis and monitoring of minimal residual disease following therapy. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135(6): 890–900. DOI: 10.1309/AJCPV2D1DDSGJDBW.
28. Cheng X., Veverka V., Radhakrishnan A. et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J Biol Chem*. 2013; 288(17): 11771–85. DOI: 10.1074/jbc.M112.448126.
29. Juvet S.C., Zhang L. Double negative regulatory T-cells in transplantation and autoimmunity: Recent progress and future directions. *J Mol Cell Biol*. 2012; 4(1): 48–58. DOI: 10.1093/jmcb/mjr043.
30. Hall B.M. T-cells: Soldiers and spies — the surveillance and control of effector T-cells by regulatory T-cells. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(11): 2050–64. DOI: 10.2215/CJN.06620714.
31. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T-cell subsets and their differentiation. *Int Immunol*. 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
32. Young N.S., Scheinberg P., Calado R.T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(3): 162–8. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282fa7470.
33. Qi W., Ren Y., Fu R. et al. Detection and significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{dim} regulatory T-cells in individuals with severe aplastic anemia. *Turkish J Hematol*. 2015; 32(3): 220–7. DOI: 10.4274/tjh.2013.0410.
34. Yan L., Fu R., Liu H. et al. Abnormal quantity and function of regulatory T-cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia. *Cell Immunol*. 2015; 296(2): 95–105. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.04.001.
35. Giudice V., Feng X., Lin Z. et al. Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8⁺CD57⁺ T-cells frequently reveals T-cell receptor V β oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2018; 103(5): 759–69. DOI: 10.3324/haematol.2017.176701.
19. Attygalle A., Al-Jehani R., Diss T.C. et al. Neoplastic T-cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*. 2002; 99(2): 627–33. DOI: 10.1182/blood.V99.2.627.
20. Cui J.H., Lin K.R., Yuan S.H. et al. TCR repertoire as a novel indicator for immune monitoring and prognosis assessment of patients with cervical cancer. *Front Immunol*. 2018; 9: 2729. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02729.
21. Lundell R., Hartung L., Hill S. et al. T-cell large granular lymphocyte leukemias have multiple phenotypic abnormalities involving pan-T-cell antigens and receptors for MHC molecules. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124(6): 937–46. DOI: 10.1309/PH7X78HF4FW4PRKW.
22. Kook H., Risitano A.M., Zeng W. et al. Changes in T-cell receptor VB repertoire in aplastic anemia: Effects of different immunosuppressive regimens. *Blood*. 2002; 99(10): 3668–75. DOI: 10.1182/blood.V99.10.3668.
23. Risitano A.M., Kook H., Zeng W. et al. Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by V β CDR3 spectratyping and flow cytometry. *Blood*. 2002; 100(1): 178–83. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0236.
24. Rowen L., Koop B.F., Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human β T-cell receptor locus. *Science*. 1996; 272(5269): 1755–62. DOI: 10.1126/science.272.5269.1755.
25. Tembhare P., Yuan C.M., Morris J.C. et al. Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by V β repertoire analysis in fine-needle aspirates and cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(2): 220–6. DOI: 10.1309/AJCPPT93VZMAREHK.
26. Cossarizza A., Chang H.D., Radbruch A. et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol*. 2019; 49(10): 1457–973. DOI: 10.1002/eji.201970107.
27. Tembhare P., Yuan C.M., Xi L. et al. Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by V β repertoire analysis: Detection of T-cell clonality at diagnosis and monitoring of minimal residual disease following therapy. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135(6): 890–900. DOI: 10.1309/AJCPV2D1DDSGJDBW.
28. Cheng X., Veverka V., Radhakrishnan A. et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J Biol Chem*. 2013; 288(17): 11771–85. DOI: 10.1074/jbc.M112.448126.
29. Juvet S.C., Zhang L. Double negative regulatory T-cells in transplantation and autoimmunity: Recent progress and future directions. *J Mol Cell Biol*. 2012; 4(1): 48–58. DOI: 10.1093/jmcb/mjr043.
30. Hall B.M. T-cells: Soldiers and spies — the surveillance and control of effector T-cells by regulatory T-cells. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(11): 2050–64. DOI: 10.2215/CJN.06620714.
31. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T-cell subsets and their differentiation. *Int Immunol*. 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
32. Young N.S., Scheinberg P., Calado R.T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(3): 162–8. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282fa7470.
33. Qi W., Ren Y., Fu R. et al. Detection and significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{dim} regulatory T-cells in individuals with severe aplastic anemia. *Turkish J Hematol*. 2015; 32(3): 220–7. DOI: 10.4274/tjh.2013.0410.
34. Yan L., Fu R., Liu H. et al. Abnormal quantity and function of regulatory T-cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia. *Cell Immunol*. 2015; 296(2): 95–105. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.04.001.
35. Giudice V., Feng X., Lin Z. et al. Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8⁺CD57⁺ T-cells frequently reveals T-cell receptor V β oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2018; 103(5): 759–69. DOI: 10.3324/haematol.2017.176701.

36. Guan J., Sun Y., Fu R. et al. A cohort study of immune and hematopoietic functionality changes in severe aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy. *Medicine*. 2019; 98(3): e14149. DOI: 10.1097/MD.00000000000014149.

37. Maciejewski J.P., Risitano A., Kook H. et al. Immune pathophysiology of aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2002; 76 Suppl 1: 207–14. DOI: 10.1007/BF03165246.

38. Appay V., Van Lier R.A.W., Sallusto F. et al. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: Consensus and issues. *Cytom Part A*. 2008; 73(11): 975–83. DOI: 10.1002/cyto.a.20643.

39. Zhang H.F., Huang Z.D., Wu X.R. et al. Comparison of T lymphocyte subsets in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes. *Life Sci*. 2017; 189: 71–5. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.09.020.

36. Guan J., Sun Y., Fu R. et al. A cohort study of immune and hematopoietic functionality changes in severe aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy. *Medicine*. 2019; 98(3): e14149. DOI: 10.1097/MD.00000000000014149.

37. Maciejewski J.P., Risitano A., Kook H. et al. Immune pathophysiology of aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2002; 76 Suppl 1: 207–14. DOI: 10.1007/BF03165246.

38. Appay V., Van Lier R.A.W., Sallusto F. et al. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: Consensus and issues. *Cytom Part A*. 2008; 73(11): 975–83. DOI: 10.1002/cyto.a.20643.

39. Zhang H.F., Huang Z.D., Wu X.R. et al. Comparison of T lymphocyte subsets in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes. *Life Sci*. 2017; 189: 71–5. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.09.020.

Информация об авторах

Абрамова Анастасия Владимировна*, врач отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: anastasia.abramova@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: galtseva.i@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Михайлова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: mikhailova.e@blood.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Капранов Николай Михайлович, медицинский физик лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: kapranov.n@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Давыдова Юлия Олеговна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: juliya89mur@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Information about the authors

Anastasia V. Abramova*, Physician, Department of High-Dose Intensive Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology,

e-mail: anastasia.abramova@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Blood and Bone Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology,

e-mail: irinagaltseva@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Elena A. Mikhailova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of High-Dose Intensive Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology,

e-mail: mikhailova.e@blood.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Nikolay M. Kapranov, Medical Physicist, Laboratory of Blood and Bone Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology,

e-mail: kapranov.n@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Yulia O. Davydova, Physician (clinical diagnostics), Laboratory of Blood and Bone Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology,

e-mail: davydova.y@blood.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром; заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 15.07.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Dose Intensive Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Depression with All-Day Hospital; Deputy Director for Medical Affairs, National Research Center for Hematology,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 15 July 2020

Accepted 27 Oct 2020

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Луцик Н. С., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Куликов С. М., Чабая Ю. А., Яцык Г. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела с использованием диффузионно-взвешенных изображений является информативным методом диагностики для определения инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (ММ), а также для оценки динамики изменений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель: изучить динамику поражения костного мозга у больных ММ методом МРТ всего тела до и после выполнения химиотерапии с последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В проспективное исследование по изучению поражения костного мозга методом МРТ всего тела до и после высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК были включены 40 больных ММ. Всем больным было проведено МРТ-исследование всего тела до выполнения ауто-ТГСК и на +100 день после ауто-ТГСК. Оценка противоопухолевого ответа выполнялась после завершения индукции и на +100 день после ауто-ТГСК. Определяли количество и объем очагов поражения костного мозга до и на +100 день после ауто-ТГСК, измеряли коэффициент диффузии в данных очагах.

Результаты. Установлено значимое уменьшение количества очагов в костном мозге на 29 %, объема очагов на 40 %, а также измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в очагах на 33 %. Определялась значимая связь между относительным изменением количества очагов и относительным изменением объема очагов ($r = 0,52$, $p = 0,0017$). Обнаружена корреляция между относительным уменьшением количества очагов и ИКД ($r = 0,47$, $p = 0,016$). У больных, у которых по результатам МРТ выявлен очаг объемом более 7 см^3 , количество и объем очагов, а также показатели ИКД в данных очагах после ауто-ТГСК уменьшались в меньшей степени по сравнению с больными, объем максимального очага у которых был менее 7 см^3 .

Заключение. МРТ всего тела с включением в протокол сканирования диффузионно-взвешенных изображений и последующим определением количества и объема очагов, показателей ИКД в данных очагах до и после ауто-ТГСК является дополнительным диагностическим критерием для оценки противоопухолевого ответа у больных ММ после ауто-ТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, МРТ, МРТ всего тела, диффузионно-взвешенные изображения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Луцик Н.С., Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Куликов С.М., Чабая Ю.А., Яцык Г.А. Возможности магнитно-резонансной томографии всего тела для диагностики и контроля лечения больных множественной миеломой. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 431–443. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-431-443>

WHOLE-BODY MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT MONITORING IN MULTIPLE MYELOMA

Lutsik N. S.^{*}, Mendeleeva L. P., Solovov M. V., Kulikov S. M., Chabaeva Yu. A., Yatsyk G. A.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) is an informative method for bone marrow infiltration diagnosis in patients with multiple myeloma (MM) and post-monitoring in autologous haematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Aim: to study bone marrow lesions in MM patients using whole-body MRI prior to and after chemotherapy with subsequent auto-HSCT.

Materials and methods. Forty patients with MM were included in a prospective study of whole-body MRI before and after high-dose chemotherapy with auto-HSCT. All patients had whole-body MRI prior to and at +100 day of auto-HSCT. Antitumour response was assessed after induction and at +100 day. The number and volume of bone marrow lesions prior to and at +100 day of auto-HSCT were determined, along with apparent diffusion coefficient (ADC) in the lesions.

Results. We observed a significant reduction of 29 % in the number of lesions, 40 % — in their volume and 33 % — in ADC. A significant correlation was revealed between relative reduction in the number and volume of foci ($r = 0.52$, $p = 0.0017$). A correlation was found between relative reduction in the foci number and ADC ($r = 0.47$, $p = 0.016$). Patients with lesions $> 7 \text{ cm}^3$ in MRI data exhibited a lesser reduction in the foci number and volume and ADC values after auto-HSCT compared to patients with lesions $< 7 \text{ cm}^3$.

Conclusion. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and subsequent estimation of the number and volume of lesions and their ADC values prior to and after auto-HSCT add power to assessing antitumour response in MM patients with auto-HSCT.

Keywords: multiple myeloma, whole-body MRI, diffusion-weighted imaging

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lutsik N.S., Mendeleeva L.P., Solovov M.V., Kulikov S.M., Chabaeva Yu.A., Yatsyk G.A. Whole-body magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment monitoring in multiple myeloma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(4): 431–443 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-431-443>

Множественная миелома (ММ) — это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей. Поражение костного мозга может носить как очаговый, так и диффузный характер. Очаги остеодеструкций при ММ развиваются в результате повышения содержания цитокинов, высвобождаемых плазматическими клетками и спо-

собствующих избыточной экспрессии остеобластами активатора рецептора лиганда ядерного фактора и снижению экспрессии его ложного рецептора — остеопротегерина. Нарушение количественного соотношения между этими двумя молекулами приводит к повышению костной резорбции и уменьшения формирования костной ткани [1].

В соответствии с рекомендациями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ [2], одним из критериев диагностики симптоматиче-

ской ММ, отличающей ее от моноклональной гаммапатии неясного генеза и «тлеющей» (вялотекущей) миеломы, должно рассматриваться наличие более одного очага инфильтрации костного мозга в костях скелета размером ≥ 5 мм. В связи с этим выбор метода визуализации крайне важен для адекватной диагностики и своевременного начала лечения.

«Золотым стандартом» диагностики остеодеструктивных процессов до недавнего времени считалась классическая рентгенография. Однако данный метод исследования не позволяет визуализировать участки инфильтрации костного мозга, предшествующие появлению деструктивных изменений в костях [3]. Обнаружение деструктивных изменений в костях необходимо, но они являются вторичным следствием опухолевого процесса, локализуемого в костном мозге. Поэтому поиск очаговых поражений костного мозга имеет решающее значение для подтверждения диагноза ММ, особенно в случае дифференциальной диагностики моноклональной гаммапатии неясного генеза и «тлеющей» ММ. Идеальный метод визуализации при ММ должен включать такие характеристики, как исследование всего тела, выявление костно-деструктивных изменений и риска скелетных осложнений, опухолевую инфильтрацию костного мозга и экстрамедуллярное поражение, низкий уровень радиационного облучения и низкий риск осложнений, адекватное время исследования, низкую стоимость и широкую доступность. С помощью таких новых методов исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ-МРТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), и низкодозовая компьютерная томография (КТ) скелета стала возможной оценка функциональных показателей состояния органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс. Эти же методы визуализации применяются при диагностике моноклональной гаммапатии, «тлеющей» и симптоматической ММ, для оценки распространенности опухолевого процесса и исключения инфильтрации костного мозга, скелетных и внекостномозговых очагов, а также активности заболевания и наличия минимальной остаточной болезни после лечения.

Основными преимуществами низкодозовой КТ скелета и ПЭТ-КТ являются высокое разрешение визуализации кортикальной и трабекулярной части кости, относительно быстрое время исследования, возможность 3D-реконструкций изображений [4]. Однако в данных методах исследования используется ионизирующее излучение, что может быть ограничением для некоторой категории больных.

Благодаря возможности визуализации костного мозга без лучевой нагрузки МРТ стала популярным ме-

тодом оценки инфильтрации костного мозга, а также диагностики скелетных и внекостномозговых очагов поражения. МРТ позволяет оценить характеристики инфильтрации костного мозга, учитывая, что картина поражения костного мозга, выявленная при МРТ, имеет прогностическое значение и коррелирует с результатами лечения и общей выживаемостью [5]. МРТ является методом выбора при диагностике экстрамедуллярной локализации мягкотканых компонентов, а также в случае распространения плазмочитов в сторону спинномозгового канала, поскольку при наличии компрессии спинного мозга может потребоваться экстренная нейрохирургическая помощь [6]. Выделяют четыре разных типа поражения костного мозга при ММ: а) отсутствие видимой патологии, что характерно для моноклональной гаммапатии и в 50–75 % случаев — для «тлеющей» ММ; б) диффузная инфильтрация, наблюдаемая почти у 80 % больных симптоматической ММ; в) микронодулярная инфильтрация (также называемая пестрой или «солью с перцем»), отражающая неоднородную структуру костного мозга с жировыми островками и низкой степенью интерстициальной инфильтрации плазматическими клетками (обычно < 20 %), обнаруженных у 3–5 % больных ММ, в основном при ранней стадии заболевания; г) очаговую инфильтрацию (30 % больных), характеризующуюся участками диаметром ≥ 5 мм, отражающими высокую степень инфильтрации плазматическими клетками [3] (рис. 1).

Определение типа инфильтрации костного мозга имеет важное прогностическое значение, так как магнитно-резонансная (МР) картина нормального, микронодулярного и очагового типов инфильтрации костного мозга обычно соответствует I и II стадиям заболевания по системе ISS, тогда как диффузный тип инфильтрации обычно встречается при III стадии заболевания по системе ISS [7]. По данным исследования R. Walker и соавт. [8], наличие 7 и более очагов инфильтрации костного мозга размером ≥ 5 мм по данным МРТ коррелирует с уменьшением общей выживаемости (ОВ) больных ММ. При отсутствии очагов инфильтрации костного мозга 5-летняя ОВ больных достигла 73 %, в то время как при наличии от 1 до 7 очагов или более 7 очагов инфильтрации костного мозга ОВ составляла 68 и 55 %, соответственно [7]. Таким образом, в 2014 г. Международная рабочая группа по изучению ММ определила наличие более одного очага инфильтрации костного мозга размером ≥ 5 мм, выявленных по данным МРТ, одним из признаков опухолевой активности, а также одним из диагностических критериев симптоматической ММ, требующей начала специфической терапии [2].

Изменение характера изображения по данным МРТ может позволить оценить как прогрессию заболевания, так и ответ опухоли на лечение. Трансформация

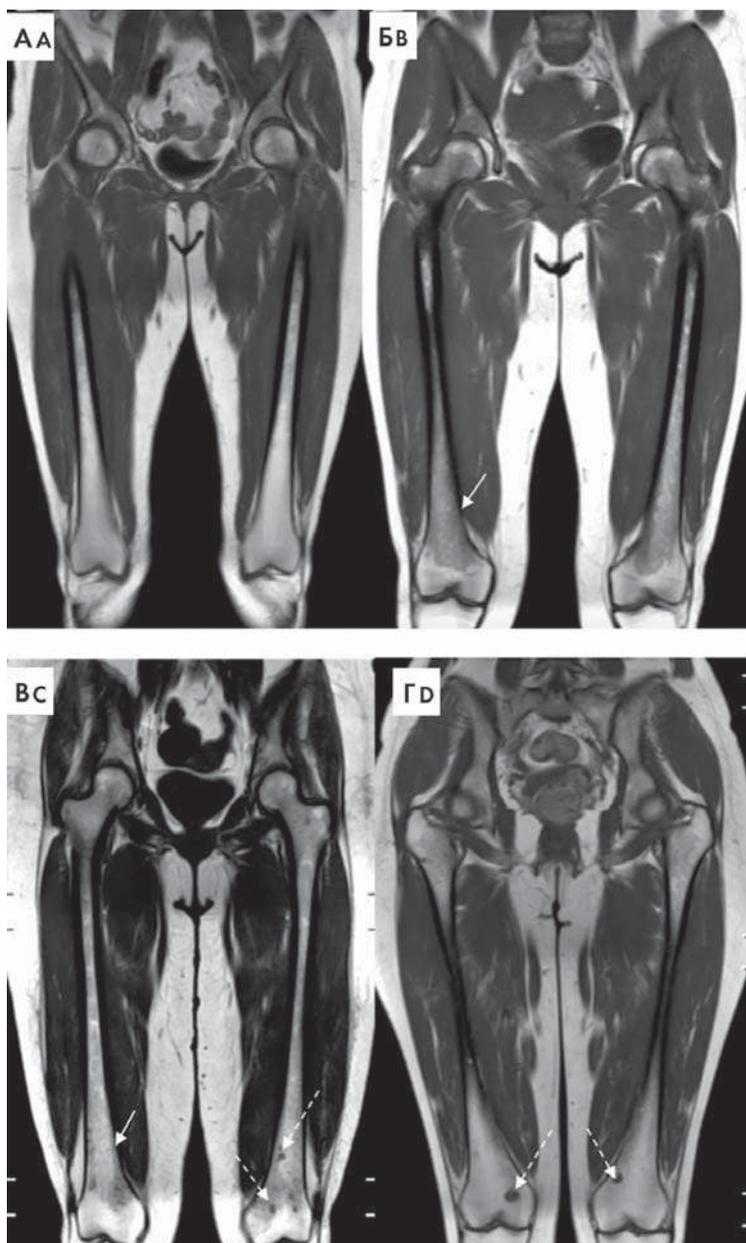


Рисунок 1. Типы поражения костного мозга при ММ на примере бедренных костей в режиме Т1-ВИ. А — нормальный костный мозг, Б — диффузный тип поражения костного мозга (указан сплошной стрелкой), В — диффузно-очаговый тип поражения костного мозга (диффузная инфильтрация указана сплошной стрелкой, очаги поражения указаны прерывистой стрелкой), Г — очаговый тип инфильтрации костного мозга (очаги поражения указаны прерывистой стрелкой)

Figure 1. Bone marrow infiltration patterns in MM patients, femur, T1WI. A — intact bone marrow, B — diffuse bone marrow infiltration (solid arrow), C — diffuse and focal infiltration (diffuse infiltration marked by solid arrow, foci — by dashed arrow), D — focal infiltration (dashed arrow)

нормальной МР-картины костного мозга в очаговый или диффузный тип инфильтрации, увеличение количества и/или размеров очагов измененного МР-сигнала, трансформация очагового типа инфильтрации костного мозга в диффузный тип свидетельствуют о прогрессии ММ. Напротив, регрессия, уменьшение количества и/или размеров очагов инфильтрации костного мозга, трансформация диффузного и очагового типов инфильтрации костного мозга в нормальный тип свидетельствуют о положительном ответе на лечение [9]. Однако

патофизиологические процессы, происходящие в костном мозге во время лечения, не всегда возможно визуализировать на стандартных МР-последовательностях. Поэтому стала использоваться новая методика — МРТ всего тела с включением в протокол сканирования диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с подавлением сигнала от окружающих тканей (diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression, DWIBS). Эта методика открыла новые возможности оценки ответа опухоли на лечение и диагностики остаточной инфильтрации костного мозга у больных ММ. DWIBS собирает сигнал от экстра-, интра- и трансклеточного движения молекул воды в биологических тканях, характеризуется ограничением диффузии и повышением интенсивности МР-сигнала в очагах и участках поражения [10]. Количественным показателем интенсивности сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях является измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Определяется различие значений ИКД у больных с активным течением ММ и у больных в ремиссии.

В ряде исследований [11–13] показано, что использование данной последовательности при МРТ всего тела имеет преимущества перед традиционной МРТ, позволяет диагностировать большее количество очагов, дать более точную оценку ответа на лечение и выявлять диффузную инфильтрацию. В исследовании М. Hørgеr и соавт. [11] были проанализированы МРТ-исследования 12 больных ММ до начала лечения и через 3 недели (медиана — 23 дня) после этапа лечения. Протокол сканирования для всех больных включал МРТ всего тела с применением диффузионно-взвешенных изображений ($b = 50,400$ и 800 с/мм²) с последующим вычислением измеряемого коэффициента диффузии. В ходе данного исследования было проанализировано 53 очага инфильтрации костного мозга. После этапа лечения по результатам лабораторных данных у 11 больных был выявлен положительный ответ на лечение, у 1 больного не было выявлено ответа на лечение. Выявлено повышение значений ИКД на 63,9 % в группе больных, ответивших на лечение, и понижение значений ИКД на 7,8 % в группе без ответа на лечение. Значения М-градиента понизились на 45,1 % в группе больных, ответивших на лечение, и повысились на 21,8 % в группе больных без ответа на лечение. Таким образом, МРТ всего тела с использованием диффузионно-взвешенных изображений и дальнейшим вычислением ИКД является дополнительным диагностическим критерием для оценки ответа опухоли на лечение.

В настоящее время все чаще применяется ПЭТ-МРТ, которая является новым и многообещающим методом исследования. Появление ПЭТ-сканеров изменило подход к оценке изменений костного мозга при ММ от анатомической к функциональной. ПЭТ относится

к неинвазивным функциональным методам визуализации и обычно использует ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, помеченную позитронным эмиттером, обнаруживающую опухолевую ткань на основе потребности в глюкозе [14]. В результате данного метода исследования возможно получение как функциональных, так и анатомических изображений, что актуально для диагностики поражения скелета при ММ, оценки ответа опухоли на проводимое лечение, мониторинга минимальной остаточной болезни [13]. При всех вышеперечисленных положительных возможностях МРТ у данного метода исследования имеется ряд недостатков. К ним относятся высокая стоимость и длительное время исследования, невозможность проведения исследования у больных с металлическими имплантатами в организме, клаустрофобией.

Цель исследования: изучение динамики поражения костного мозга у больных ММ, выявляемого методом МРТ всего тела, до и после выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и взаимосвязи данных изменений с противоопухолевым ответом и типом поражения костного мозга.

Материалы и методы

В проспективное исследование по изучению поражения костного мозга методом МРТ всего тела до и после высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК было включено 40 больных ММ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с февраля 2017 г. по январь 2020 г.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ [2]. Всем больным проводили индукционную терапию с включением бортезомиба. Затем выполняли мобилизацию и сбор $\text{CD}34^+$ клеток крови с последующей однократной или двойной ауто-ТГСК после терапии мелфаланом в высоких дозах ($140\text{--}200\text{ мг/м}^2$). Всем больным было проведено МРТ-исследование всего тела по нижеописанному протоколу после завершения индукционной терапии и на +100 день после ауто-ТГСК для оценки динамики изменений поражения костного мозга скелета. Оценка противоопухолевого ответа после завершения индукции и на 100-й день после ауто-ТГСК была произведена в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ [2].

Протокол МРТ. Все МРТ-исследования были произведены на МР-томографе Philips Ingenia 1.5 Тл (Нидерланды), с использованием задней встроенной катушки FlexCoverage, передней катушки FlexCoverage и головной катушки HeadNeckSpine. Во время сканирования грудной и брюшной полостей производилось сканирование с задержкой ды-

хания. Введение контрастного вещества не проводилось. Позиция больного во время сканирования была на спине, головой вперед.

В протокол сканирования были включены следующие импульсные последовательности: T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ). Последовательности T1-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани выполняли в коронарных проекциях от уровня пяточных костей до верхнего края теменной кости и в сагиттальной проекции для визуализации позвоночника. Последовательности T2-ВИ и ДВИ выполняли в аксиальных проекциях от уровня дистальных эпифизов бедренных костей до верхнего края теменной кости. Полное время сканирования составляло 70 мин.

Анализ изображений. После сканирования был произведен анализ МР-изображений до и после ауто-ТГСК на рабочей станции врача «ЛИНС Махаон». Для этого в режиме 3D-сегментирования были выделены очаги в костном мозге размером ≥ 5 мм, гиперинтенсивные на T2-ВИ, T2-STIR и ДВИ, гипоинтенсивные на T1-ВИ, с учетом интервалов интенсивности сигналов и с помощью инструмента Regions of interests (ROI). Количество и общий объем данных очагов были суммированы в зависимости от локализации для каждого больного. Анализ диффузионно-взвешенных изображений был произведен с помощью системы Philips IntelliSpace Porta и включал в себя построение карт ИКД с помощью инструмента «Diffusion». Затем с помощью инструмента Regions of interests (ROI) на полученных ИКД-картах, вручную, были выделены очаги поражения костного мозга. Выделения и анализ очагов в костном мозге выполнялись по следующему алгоритму:

1. Размер очага ≥ 5 мм или площадь $\geq 50\text{ мм}^2$.
2. Если в одной анатомической области или одной кости определялись множественные очаги поражения, то измерялся наиболее крупный из очагов.
3. Были исключены области с кровотечениями, сосудами, некрозами, а также область межпозвоночных дисков.
4. Измерение ИКД в каждом очаге производили три раза, далее для данных показателей было посчитано среднее арифметическое.

Количество и объем очагов, значения ИКД сравнивали до и после ауто-ТГСК.

Статистический анализ. Для анализа данных использованы стандартные методы описательной статистики, корреляционного анализа и методы линейного регрессионного анализа на повторных наблюдениях. В качестве меры точности оценки среднего использовалась стандартная ошибка среднего. Для расчетов применялись процедуры аналитической системы SAS 9.4.

Результаты

Распределение больных ММ согласно противоопухолевому ответу по критериям Международной рабочей группы по изучению ММ [2] после завершения индукционного этапа и после выполнения ауто-ТГСК представлено в таблице 1.

При анализе 80 МР-томограмм всего тела, которые выполнялись перед и после ауто-ТГСК 40 больным ММ, были выявлены МР-признаки изменений в костном мозге костей скелета, соответствующие постхимиотерапевтическому патоморфозу костного мозга. К ним относятся очаги измененного МР-сигнала в костях скелета (гиперинтенсивные на T2-ВИ и T2-STIR, гипоинтенсивные на T1-ВИ), различной формы, с четкими контурами; интенсивность МР-сигнала в данных очагах соответствует интенсивности ликвора. Данные очаги в костях скелета до ауто-ТГСК выявлены у 34 больных (85 %). Отсутствие очагов в костном мозге после завершения индукционной терапии по данным МРТ всего тела выявлено у 5 больных (12,5 %). У одного больного (2,5 %) после завершения индукционной терапии определялось диффузное поражение костного мозга, которое регрессировало после проведения ауто-ТГСК (рис. 2).

Для анализа динамики изменений количества и объема очагов в костном мозге были построены индивидуальные линии динамики количества и объема очагов и усредненная групповая регрессионная зависимость для всей группы больных (рис. 3 и 4). Выявлено значимое уменьшение количества очагов за период между двумя контрольными точками ($p < 0,028$) (рис. 3).

Таким образом, установлено уменьшение количества и объемов очагов в костном мозге и средних ИКД в очагах после ауто-ТГСК (табл. 2) (рис. 6, 7).

Для подтверждения гипотезы об изменении количества очагов в костном мозге после ауто-ТГСК и численной оценки этого эффекта для каждого больного был сформирован показатель относительного изменения числа очагов, который рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{число очагов до ауто-ТГСК} - \text{число очагов после ауто-ТГСК}}{\text{число очагов до ауто-ТГСК}} \times 100\%$$

Среднее значение данного показателя оказалось равно $-28,94 \pm 4,95\%$ ($p < 0,001$).

Отмечено значимое уменьшение объема очагов за период между двумя контрольными точками ($p < 0,0044$) (рис. 4). Для подтверждения гипотезы об изменении объема очагов после ауто-ТГСК и численной оценки этого эффекта для каждого больного был сформирован показатель относительного изменения объема очагов, который рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{объем очагов до ауто-ТГСК} - \text{объем очагов после ауто-ТГСК}}{\text{объем очагов до ауто-ТГСК}} \times 100\%$$

Среднее значение этого показателя оказалось равно $-39,70 \pm 4,37\%$ ($p < 0,0001$).

Проведен анализ динамики ИКД для каждого очага в контрольных точках. У каждого больного по измерениям в различных очагах рассчитывался средний ИКД, соответственно для каждого больного были рассчитаны значения этого показателя в двух контрольных временных точках. Выявлено значимое изменение среднего

Таблица 1. Количество, объем очагов и средний ИКД до и после ауто-ТГСК (среднее \pm стандартная ошибка среднего)
Table 1. Number, volume and mean ADC value of lesions prior to and after auto-HSCT (mean \pm standard error)

Характеристика противоопухолевого ответа <i>Antitumor response property</i>	Частота противоопухолевого ответа <i>Antitumor response rate</i>	
	До ауто-ТГСК <i>Prior to auto-HSCT</i>	После ауто-ТГСК <i>After auto-HSCT</i>
Полная ремиссия (ПР) <i>Complete response (CR)</i>	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)
Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) <i>Very good partial response (VGPR)</i>	12 (30 %)	11 (27,5 %)
Частичная ремиссия (ЧР) <i>Partial response (PR)</i>	10 (25 %)	4 (10 %)
Стабилизация заболевания (СЗ) <i>Stable disease (SD)</i>	1 (2,5 %)	2 (5 %)

Таблица 2. Количество, объем очагов и средний ИКД до и после ауто-ТГСК (среднее \pm стандартная ошибка среднего)
Table 2. Number, volume and mean ADC value of lesions prior to and after auto-HSCT (mean \pm standard error)

Среднее количество очагов <i>Mean number of lesions</i>		Средний объем очагов, см ³ <i>Mean volume of lesions, cm³</i>		Средний показатель ИКД, $\times 10^{-3}$ мм ² /с <i>Mean ADC, $\times 10^{-3}$ mm²/sec</i>	
До ауто-ТГСК <i>Prior to auto-HSCT</i>	После ауто-ТГСК <i>After auto-HSCT</i>	До ауто-ТГСК <i>Prior to auto-HSCT</i>	После ауто-ТГСК <i>After auto-HSCT</i>	До ауто-ТГСК <i>Prior to auto-HSCT</i>	После ауто-ТГСК <i>After auto-HSCT</i>
12,76 \pm 2,89	8,31 \pm 2,4	50,79 \pm 12,0	27,57 \pm 5,56	1,94 \pm 0,26	1,59 \pm 0,25

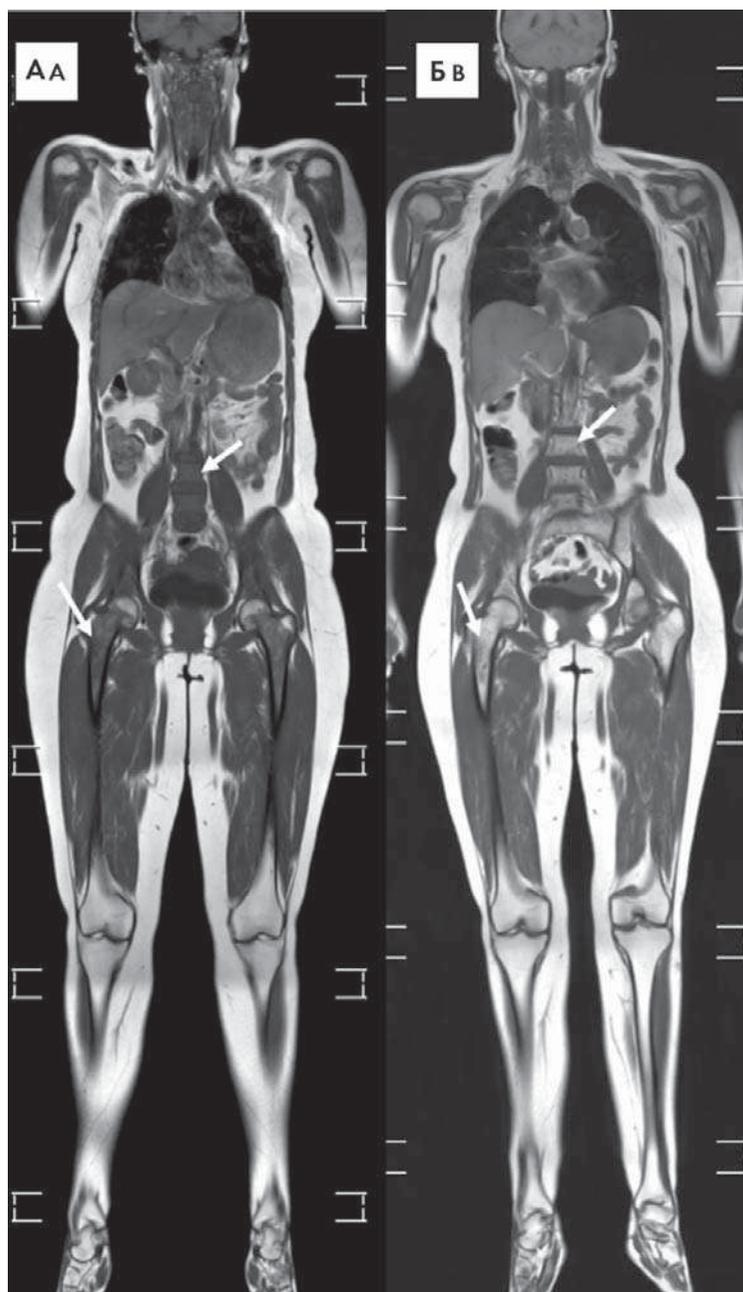


Рисунок 2. МРТ всего тела больного Г. ММ, импульсная последовательность T1-TSE, до (А) и после (Б) ауто-ТГСК. До ауто-ТГСК определялось диффузное поражение костного мозга костей скелета, выглядит более темным на T1-ВИ (указано стрелкой). После ауто-ТГСК определялось восстановление нормальной интенсивности МР-сигнала от костного мозга, выглядит более светлой на T1-ВИ (указано стрелкой)

Figure 2. Whole-body MRI (T1 TSE) of MM patient G. prior to (A) and after (B) auto-HSCT. Diffuse pattern in bone marrow prior to auto-HSCT, darker in T1WI (arrow). Normal bone marrow contrast recovery after auto-HSCT, brighter in T1WI (arrow)

ИКД за период между двумя контрольными точками ($p < 0,001$) (рис. 5). Среднее значение относительного изменения ИКД равно $-33,02 \pm 3,68 \%$ ($p < 0,0001$).

Для анализа соответствия изменений по результатам МРТ с противоопухолевым ответом по критериям Международной рабочей группы по изучению ММ [2] все больные были разделены на три группы в зависимости от динамики противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК: группа 1 — с положительной динамикой, группа 2 — без динамики и группа 3 — с отрицательной динамикой (табл. 3).

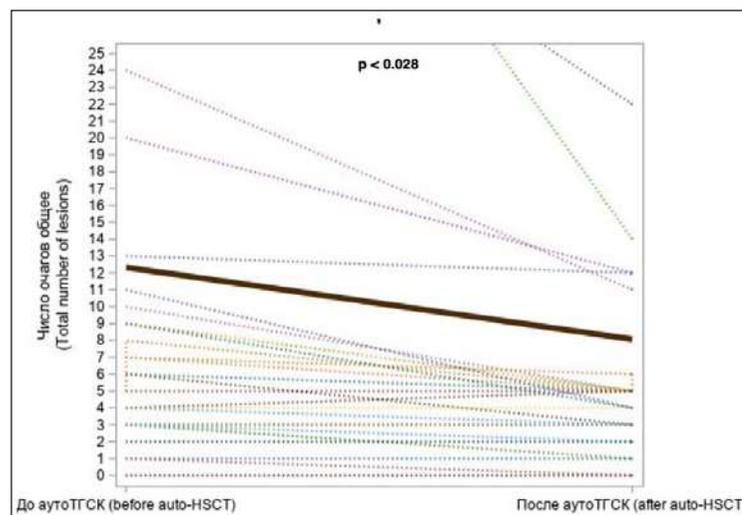


Рисунок 3. Индивидуальные зависимости изменения количества очагов
Figure 3. Individual variation in number of lesions

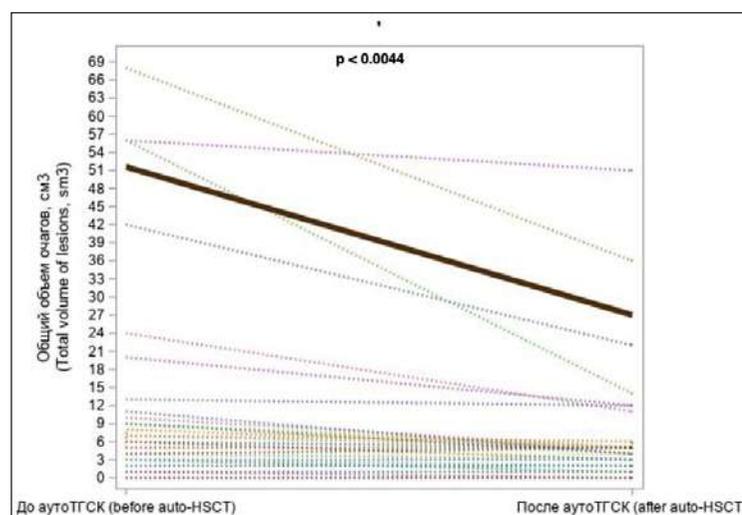


Рисунок 4. Индивидуальные зависимости изменения объема очагов в костях скелета

Figure 4. Individual variation in volume of skeletal bone lesions

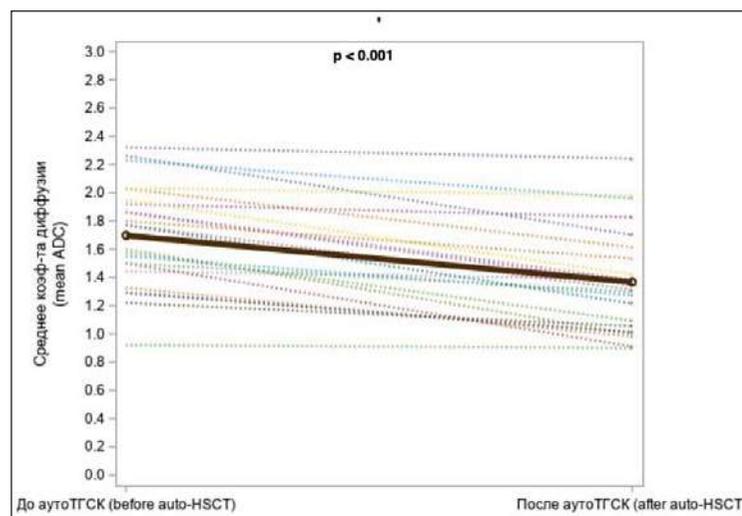


Рисунок 5. Индивидуальные изменения среднего коэффициента диффузии
Figure 5. Individual variation in mean ADC values

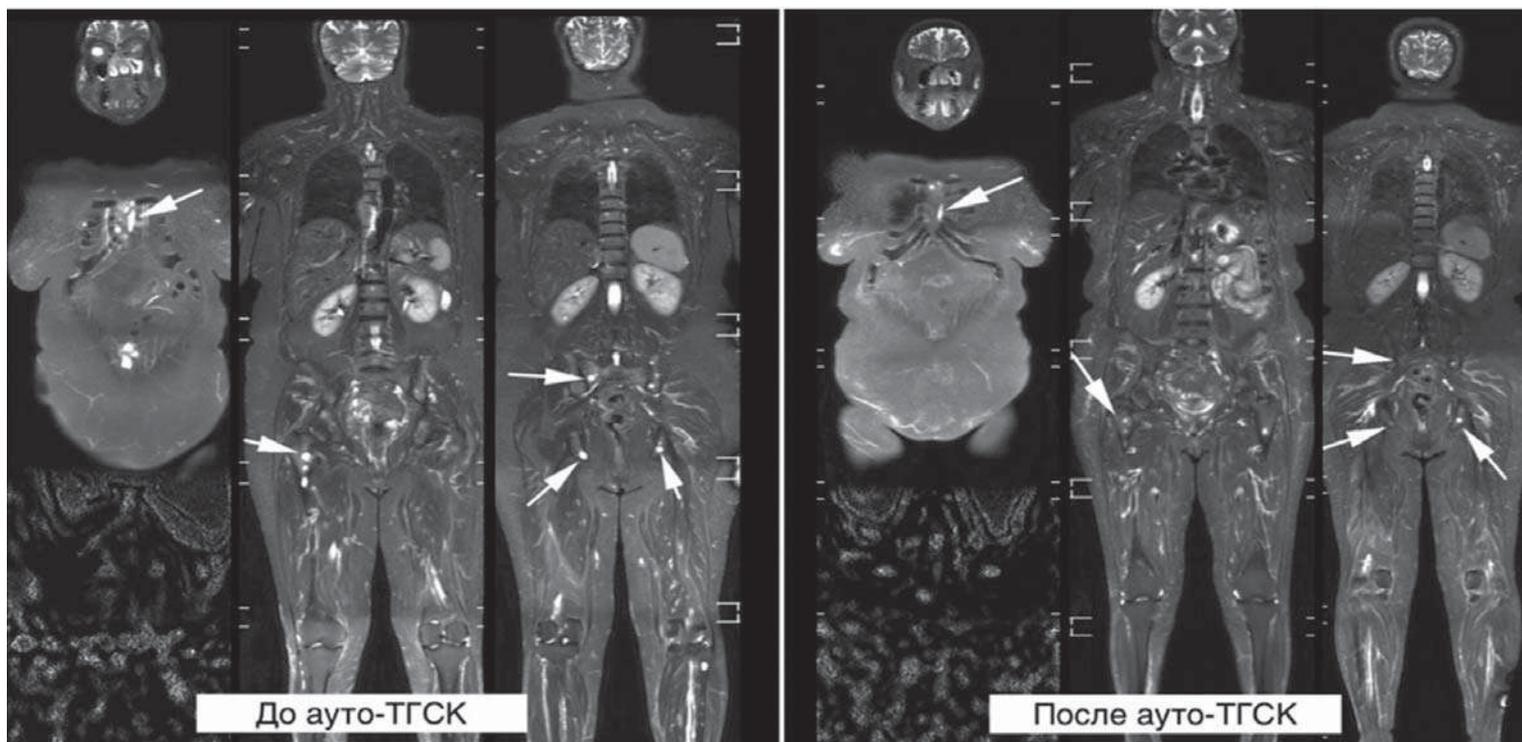


Рисунок 6. МРТ всего тела больной И. ММ импульсная последовательность T2-STIR, до и после ауто-ТГСК. Отмечается уменьшение количества очагов в костях скелета, сокращение их размеров (указаны стрелками)

Figure 6. Whole-body MRI, patient I. T2 STIR sequence, prior to and after auto-HSCT. Reduction in number and volume of skeletal bone lesions (marked by arrows)

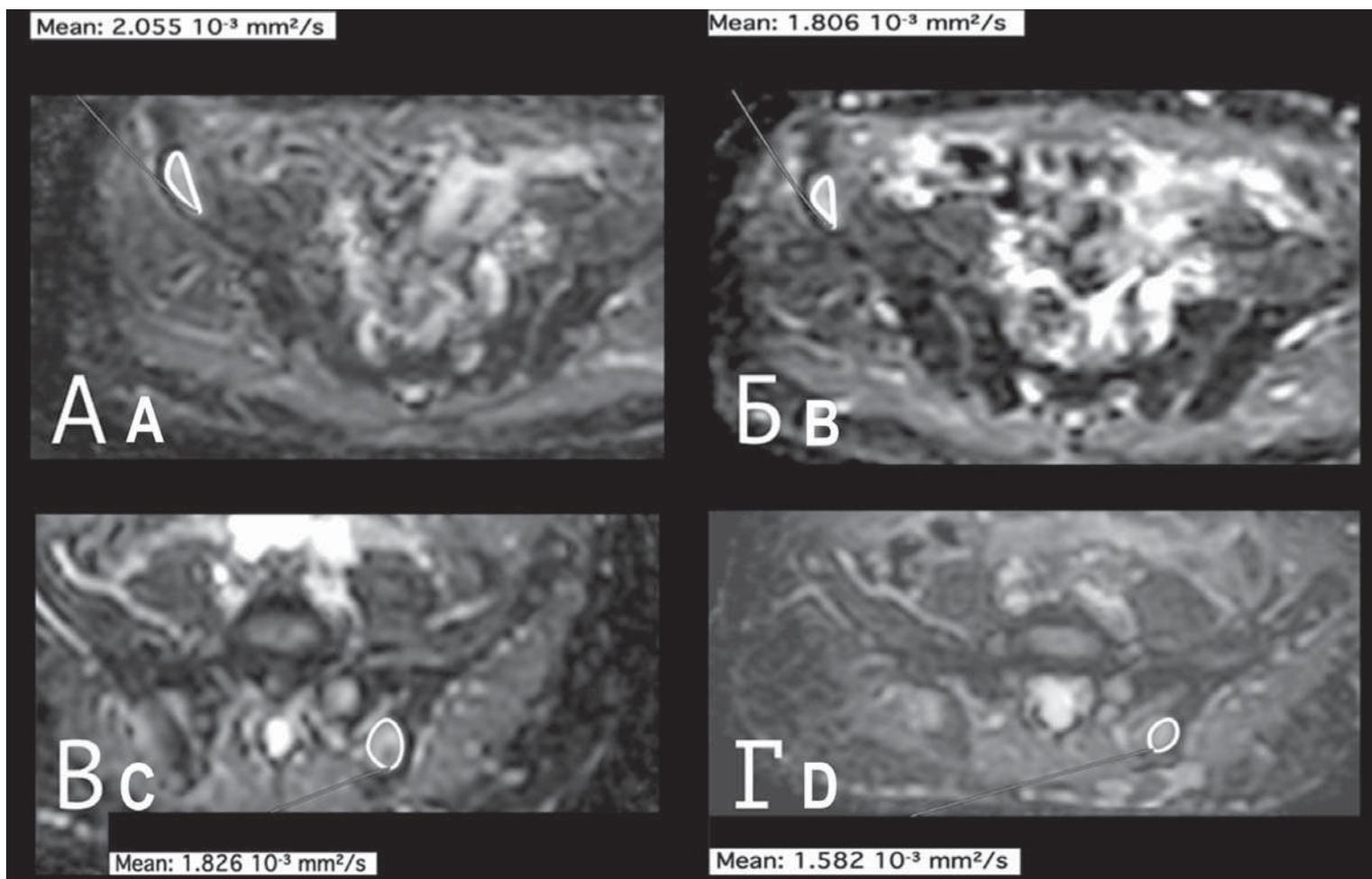


Рисунок 7. Динамика изменений показателей ИКД в очагах поражения костного мозга костей таза до (А и В) и после (Б и Г) проведения ауто-ТГСК. Области интереса выделены вручную инструментом Region of interest (ROI). Определяется снижение показателей ИКД после ауто-ТГСК

Figure 7. ADC dynamics in pelvic bone marrow lesions prior to (A, C) and after (B, D) auto-HSCT. Areas manually selected with Region of Interest (ROI) tool. ADC reduction after auto-HSCT

Таблица 3. Распределение больных по группам в зависимости от изменения противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК
Table 3. Patient distribution in cohorts according to antitumour response after auto-HSCT

Группы Cohorts	Противоопухолевый ответ Antitumour response		Число больных Number of patients
	До ауто-ТГСК Prior to auto-HSCT	После ауто-ТГСК After auto-HSCT	
Группа 1 (положительная динамика) Cohort 1 (positive dynamic), n = 10	СЗ SD	ЧР PR	1
	ЧР PR	ОХЧР VGPR	3
	ОХЧР VGPR	ПР CR	3
	ЧР PR	ПР CR	3
Группа 2 (без динамики) Cohort 2 (invariant), n = 27	ЧР PR	ЧР PR	3
	ОХЧР VGPR	ОХЧР VGPR	8
	ПР CR	ПР CR	16
Группа 3 (отрицательная динамика) Cohort 3 (negative dynamic), n = 3	ЧР PR	СЗ SD	1
	ОХЧР VGPR	СЗ SD	1
	ПР CR	ОХЧР VGPR	1

Примечание. СЗ — стабилизация заболевания, ЧР — частичная ремиссия, ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия, ПР — полная ремиссия.
 Note. SD — stable disease, PR — partial response, VGPR — very good partial response, CR — complete response.

Таблица 4. Показатели относительного изменения количества и объема очагов, относительного изменения среднего ИКД в зависимости от динамики противоопухолевого ответа
Table 4. Relative change in lesion number, volume and mean ADC at antitumour response

Динамика противоопухолевого ответа Antitumour response	Группа 1 Cohort 1 n = 10	Группа 2 Cohort 2 n = 27	Группа 3 Cohort 3 n = 3
Относительное изменение количества очагов (%) Relative lesion number change (%)	-22,21 ± 11,93 % (p = 0,09)	-29,82 ± 5,39 % (p < 0,0001)	-13,88 ± 7,34 % (p = 0,19)
Относительное изменение объема очагов (%) Relative lesion volume change (%)	-42,38 ± 4,81 % (p = 0,0004)	-32,81 ± 5,37 % (p < 0,0001)	-9,29 ± 5,37 % (p = 0,19)
Относительное изменение среднего ИКД (%) Relative mean ADC change (%)	-26,53 ± 5,36 % (p = 0,0017)	-36,3 ± 4,68 % (p < 0,0001)	-19,32 ± 18,08 % (p = 0,39)

Примечание. ИКД — измеряемый коэффициент диффузии.
 Note. ADC — apparent diffusion coefficient.

Было выявлено, что уменьшение среднего количества и объемов очагов, среднего показателя ИКД по результатам МРТ было более выражено в группах 1 и 2, по сравнению с группой 3 (табл. 4).

Корреляционный анализ выявил связь между относительным изменением количества очагов и относительным изменением объема очагов ($r = 0,52$, $p = 0,0017$), а также между относительным уменьшением количества очагов и ИКД ($r = 0,47$, $p = 0,016$). Значимой связи между относительным изменением объема очагов и относительным изменением ИКД не обнаружено ($r = 0,18$, $p = 0,38$).

Определены очаги, объем и показатели ИКД в которых значительно не изменялись после ауто-ТГСК. Объем данных очагов варьировал от 7 до 147 см³. Очаги больше 7 см³ были определены как «крупные». Все больные были распределены на две группы в зависимости от типа поражения костного мозга: к группе А были отнесены больные, у которых по результатам МРТ был выявлен крупный очаг поражения костного мозга объемом более 7 см³; в группу Б были отнесены больные, у которых максимальный объем очага поражения костного мозга по результатам МРТ

был менее 7 см³. Установлено, что в группе А количество очагов уменьшалось на 20,56 ± 7,02 % ($p = 0,01$), средний объем очагов уменьшался на 25,01 ± 5,0 % ($p = 0,0002$), средний ИКД уменьшался на 25,11 ± 5,35 % ($p = 0,0005$). В группе Б количество очагов уменьшалось на 39,87 ± 6,45 % ($p < 0,0001$), объем очагов уменьшался на 49,34 ± 5,64 % ($p < 0,0001$), ИКД уменьшался на 37,38 ± 5,23 % ($p < 0,0001$). Таким образом, наиболее выражено уменьшение количества, объема очагов и ИКД было в группе Б. Статистически значимого различия относительного изменения количества очагов в группах не выявлено ($p = 0,069$), было определено статистически достоверное различие относительного изменения объема опухоли в группах ($p = 0,0046$). Значимых различий относительного изменения ИКД в группах обнаружено не было ($p = 0,12$).

Следовательно, у больных, у которых по результатам МРТ выявлен очаг объемом более 7 см³, количество и объем очагов, а также показатели ИКД в данных очагах после ауто-ТГСК уменьшались в меньшей степени по сравнению с больными, объем максимального очага у которых был менее 7 см³.

Обсуждение

Высокая информативность МРТ как неинвазивного метода визуализации для больных ММ описана во многих исследованиях [3, 10]. В отличие от ПЭТ-КТ и КТ, в данном методе исследования не применяется ионизирующее излучение. Это позволяет повторно обследовать больных через небольшой промежуток времени, что необходимо для оценки ответа опухоли на лечение у больных ММ.

J. Hillengass и соавт. [15] установили связь между ответом опухоли на лечение по критериям Международной рабочей группы по изучению ММ [2] и «визуальным» противоопухолевым ответом по результатам МРТ всего тела. Они проанализировали результаты МРТ всего тела у 100 больных ММ, которым выполняли исследование до начала терапии и через 3–6 месяцев после выполнения ауто-ТГСК. Полный регресс очагов поражения по результатам МРТ всего тела расценивали как ПР, уменьшение количества очагов поражения на 50 % и более оценивали как ЧР, уменьшение количества очагов менее чем на 50 % или сохранение прежнего количества очагов оценивали как СЗ, увеличение количества очагов поражения расценивали как прогрессию заболевания. Выявлена слабая связь между результатами оценки противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК по критериям Международной рабочей группы по изучению ММ и результатами МРТ всего тела (95 % доверительный интервал 0,05–0,45, $p = 0,01$). Однако в данной работе в протоколе сканирования МРТ всего тела использовали только стандартные импульсные последовательности. Использование дополнительных импульсных последовательностей,

таких как ДВИ, дает дополнительную информацию, которая помогает оценить противоопухолевый ответ. В нашей работе были выявлены корреляции между уменьшением количества и объема очагов, а также уменьшением количества очагов и уменьшением ИКД. Уменьшение ИКД после ауто-ТГСК можно объяснить восстановлением нормального жирового костного мозга и костной структуры в очагах поражения. В жировой ткани расположение клеток менее плотное и, соответственно, в жировом костном мозге определяются низкие показатели ИКД [16]. После завершения индукционной терапии в очагах поражения возможны геморрагические изменения и отек вследствие гибели плазматических клеток, данные изменения способствуют усилению диффузии воды и увеличению ИКД [17]. Таким образом, уменьшение ИКД в очагах поражения костного мозга после ауто-ТГСК может рассматриваться как дополнительный критерий оценки противоопухолевого ответа, наряду с уменьшением количества и объема данных очагов.

Выявлено, что объем очагов поражения костного мозга, определяемый по результатам МРТ всего тела, влиял на изменение количества, общего объема очагов, показателей ИКД в данных очагах после ауто-ТГСК. У больных с очагами поражения объемом более 7 см³ количество и объем очагов, а также показатели ИКД в данных очагах уменьшались в меньшей степени, чем у больных с максимальным объемом очага менее 7 см³. В литературе не описана подобная закономерность. Данный феномен может быть объяснен тем, что при наличии крупного очага поражения в костном мозге весь объем опухоли или большая его часть формирует данный очаг, следовательно, суммарный объем опухоли значимо не изменялся после ауто-ТГСК. Уменьшение размеров таких крупных очагов и восстановление нормального костного мозга происходит, начиная с периферии очага, соответственно, значения ИКД в центральных его отделах также существенно не изменяются. Однако при наличии более мелких очагов, наряду с крупным, ИКД в среднем будет уменьшаться за счет более мелких очагов, чем можно объяснить отсутствие корреляции между относительным уменьшением объема очагов и ИКД. Подтвердить это предположение можно проведением МРТ всего тела данной группы больных в дальнейших контрольных точках наблюдения для определения динамики изменений наиболее крупных очагов поражения. У больных с максимальным объемом очагов менее 7 см³ уменьшение количества, общего объема очагов и показателей ИКД выражено в большей степени. Восстановление нормального костного мозга в очагах поражения имеет центростремительный характер, и при изначальном небольшом размере очагов, даже если их было большое количество, суммарный объем очагов поражения и ИКД уменьшатся в большей степени, а также уменьшится количество

очагов за счет полного регресса части из них. Можно предположить, что у больных с крупными очагами поражения изменения по результатам МРТ всего тела после ауто-ТГСК выражены в меньшей степени, чем у больных с меньшим объемом максимального очага.

К ограничениям работы можно отнести небольшое число больных, отсутствие первичной МРТ всего тела до начала терапии, а также малое количество иссле-

дований МРТ всего тела в динамике в контрольных точках наблюдения.

Таким образом, МРТ всего тела с включением в протокол сканирования ДВИ и последующим определением количества и объема очагов, показателей ИКД в данных очагах до и после ауто-ТГСК могут служить дополнительным диагностическим критерием для оценки противоопухолевого ответа у больных ММ после ауто-ТГСК.

Литература

1. 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) (приложение 2): 24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
3. Terpos E., Dimopoulos M.A., Moulopoulos L.A. The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e407–17. DOI: 10.14694/EDBK_159074.
4. Mahnken A.H., Wildberger J.E., Gehbauer G. et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: Comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol.* 2002; 178(6): 1429–36. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781429.
5. Healy C.F., Murray J.G., Eustace S.J. et al. Multiple myeloma: A review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Res.* 2011; 2011: 1–9. DOI: 10.1155/2011/583439.
6. Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: A consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6): 657–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.579961.
7. Moulopoulos L.A., Gika D., Anagnostopoulos A. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol.* 2005; 16(11): 1824–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi362.
8. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1121–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5803.
9. Dutoit J.C., Verstraete K.L. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging.* 2016; 7(4): 553–69. DOI: 10.1007/s13244-016-0492-7.
10. Ferrari C., Minoia C., Asabella A.N. et al. Whole body magnetic resonance with diffusion weighted sequence with body signal suppression compared to (18)F-FDG PET/CT in newly diagnosed lymphoma. *Hell J Nucl Med.* 2014; 17(Suppl 1): 40–9.
11. Horger M., Weisel K., Horger W. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: Preliminary results. *Am J Roentgenol.* 2011; 196(6): W790–5. DOI: 10.2214/AJR.10.5979.
12. Lin C., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient mapping for staging patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Radiol.* 2010; 20(8): 2027–38. DOI: 10.1007/s00330-010-1758-y.
13. Sachpekidis C., Hillengass J., Goldschmidt H. et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 5(5): 469–78.

References

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016; 61(1): (Suppl 2): 24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. (In Russian).
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
3. Terpos E., Dimopoulos M.A., Moulopoulos L.A. The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e407–17. DOI: 10.14694/EDBK_159074.
4. Mahnken A.H., Wildberger J.E., Gehbauer G. et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: Comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol.* 2002; 178(6): 1429–36. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781429.
5. Healy C.F., Murray J.G., Eustace S.J. et al. Multiple myeloma: A review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Res.* 2011; 2011: 1–9. DOI: 10.1155/2011/583439.
6. Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: A consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6): 657–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.579961.
7. Moulopoulos L.A., Gika D., Anagnostopoulos A. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol.* 2005; 16(11): 1824–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi362.
8. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1121–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5803.
9. Dutoit J.C., Verstraete K.L. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging.* 2016; 7(4): 553–69. DOI: 10.1007/s13244-016-0492-7.
10. Ferrari C., Minoia C., Asabella A.N. et al. Whole body magnetic resonance with diffusion weighted sequence with body signal suppression compared to (18) F-FDG PET/CT in newly diagnosed lymphoma. *Hell J Nucl Med.* 2014; 17(Suppl 1): 40–9.
11. Horger M., Weisel K., Horger W. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: Preliminary results. *Am J Roentgenol.* 2011; 196(6): W790–5. DOI: 10.2214/AJR.10.5979.
12. Lin C., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient mapping for staging patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Radiol.* 2010; 20(8): 2027–38. DOI: 10.1007/s00330-010-1758-y.
13. Sachpekidis C., Hillengass J., Goldschmidt H. et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 5(5): 469–78.

14. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. и др. Мониторинг поражения костного мозга у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток с помощью магнитно-резонансной томографии. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(2): 103–12. DOI: 10.25837/HAT.2018.67.2.001.
15. Hillengass J., Ayyaz S., Kilk K. et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012; 97(11): 1757–60. DOI: 10.3324/haematol.2012.065359.
16. Stecco A., Buemi F., Iannesi A. et al. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(11): 2546–56. DOI: 10.1080/10428194.2018.1434881.
17. Padhani A.R., Liu G., Mu-Koh D. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11(2): 102–25. DOI: 10.1593/neo.81328.

Информация об авторах

Луцик Наталья Сергеевна*, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lutsik.n.s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-2054>

Менделеева Лариса Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Соловьев Максим Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Чабая Юлия Александровна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

14. Solovev M.V., Mendeleeva L.P., Yatsyk G.A. et al. Monitoring bone marrow lesions by magnetic resonance imaging in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63(2): 103–12. DOI: 10.25837/HAT.2018.67.2.001. (In Russian).

15. Hillengass J., Ayyaz S., Kilk K. et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012; 97(11): 1757–60. DOI: 10.3324/haematol.2012.065359.

16. Stecco A., Buemi F., Iannesi A. et al. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(11): 2546–56. DOI: 10.1080/10428194.2018.1434881.

17. Padhani A.R., Liu G., Mu-Koh D. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11(2): 102–25. DOI: 10.1593/neo.81328.

Information about the authors

Natalia S. Lutsik*, Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound, National Research Center for Hematology, e-mail: lutsik.n.s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-2054>

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Innovation, National Research Center for Hematology, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Maxim V. Solovlev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Research Center for Hematology, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analysis Department, National Research Center for Hematology, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Яцык Галина Александровна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 19.03.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound, National Research Center for Hematology,

e-mail: yatsyk.g@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>

*** Corresponding author**

Received 19 Mar 2020

Accepted 27 Oct 2020

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Кашлакова А. И.^{*}, Паровичникова Е. Н., Бидерман Б. В., Сидорова Ю. В., Чабаяева Ю. А., Троицкая В. В., Лукьянова И. А., Кохно А. В., Соколов А. Н., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. У больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) выявляются множественные драйверные мутации. Прогностическая значимость выявляемых мутаций в настоящее время до конца не изучена.

Цель: оценить частоту мутаций различных генов и их влияние на прогноз заболевания у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 90 взрослых больных с впервые установленным диагнозом ОМЛ, из них 76 больных моложе 60 лет и 14 больных в возрасте от 60 лет и старше. В качестве индукции ремиссии у больных моложе 60 лет использовали программу химиотерапии (ХТ) «7+3», у больных старшей возрастной группы — различные программы низкодозной ХТ с гипометилирующими агентами. Определение молекулярно-генетического статуса больных проводилось с использованием метода секвенирования нового поколения; авторская панель содержала гены *ASXL1*, *BCOR*, *DNMT3*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *PIGA*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53* и *U2AF2*.

Результаты. Нуклеотидные замены были обнаружены в генах *DNMT3*, *TET2*, *TP53*, *SETBP1*, *BCOR*, *RUNX1*, *IDH2*, *IDH1*, *FLT3*, *U2AF2*, *SF3B1* у 57,8 % больных ($n = 52$), при этом у 17,8 % больных ($n = 16$) были выявлены сочетанные мутации в двух или трех генах. Эффективность лечения и долгосрочные результаты терапии оценивали в зависимости от возраста, группы риска по ELN 2017 и наличия мутаций в генах *TP53*, *RUNX1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3*. При оценке долгосрочных результатов терапии были выявлены достоверные различия в общей выживаемости (ОВ) в зависимости от наличия мутаций генов *TP53* и *RUNX1*: у больных с мутациями *TP53* ОВ составила 30 %, у больных без мутаций — 53,4 % ($p = 0,0037$). Схожие результаты были получены для мутаций гена *RUNX1* — у больных с мутациями ОВ составила 20 %, в то время как у больных без — 54 % ($p = 0,0466$).

Заключение. При диагностике ОМЛ определяют мутации в генах *FLT3-ITD*, *NPM1* и *CEBPA*, однако генетическая гетерогенность группы больных ОМЛ диктует необходимость детального изучения их молекулярно-генетического статуса, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и выбора оптимальной тактики терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, секвенирование нового поколения, молекулярно-генетический профиль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование мутаций генов *IDH1/IDH2* проводилось при финансовой поддержке Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн.

Для цитирования: Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В., Сидорова Ю.В., Чабаяева Ю.А., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Кохно А.В., Соколов А.Н., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 444–459. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459>

NEXT-GENERATION SEQUENCING-BASED MOLECULAR GENETIC PROFILING IN ADULTS WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Kashlakova A. I.^{*}, Parovichnikova E. N., Biderman B. V., Sidorova Y. V., Chabaeva Y. A., Troitskaya V. V., Lukianova I. A., Kokhno A. V., Sokolov A. N., Sudarikov A. B., Obukhova T. N., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acute myeloid leukaemia (AML) is associated with multiple driver mutations, which prognostic value remains understudied.

Aim. Assessment of the frequency of mutations in various genes and their impact on acute myeloid leukaemia outcome in adults.

Materials and methods. The study included 90 adult patients with newly diagnosed AML; 76 were aged under 60, 14 were 60 and more years old. Patients under 60 had chemotherapy (CT) "7+3" as induction, the elder cohort had variant low-dose CT with hypomethylating agents. The molecular genetic status of patients was determined using next-generation sequencing; the in-house gene panel included *ASXL1*, *BCOR*, *DNMT3*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *PIGA*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53* and *U2AF2*.

Results. Nucleotide substitutions were identified in genes *DNMT3*, *TET2*, *TP53*, *SETBP1*, *BCOR*, *RUNX1*, *IDH2*, *IDH1*, *FLT3*, *U2AF2*, *SF3B1* in 57.8 % of the patients ($n = 52$), with 17.8 % ($n = 16$) having compound mutations in two or three genes. Treatment efficacy and long-term outcomes were assessed against age, ELN-2017 risk groups and mutations in genes *TP53*, *RUNX1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3*. In the long term, a reliable variation was revealed in the overall survival (OS) rate with respect to mutations in genes *TP53* and *RUNX1*. Patients with mutant *TP53* had 30 % OS, those with the intact gene — 53.4 % ($p = 0.0037$). Similar results were obtained with *RUNX1*: mutations marked 20 % OS, intact patients had 54% OS ($p = 0.0466$).

Conclusion. Mutations in genes *FLT3*-ITD, *NPM1* and *CEBPA* are proxy to AML. However, a more accurate prognosis and optimal choice of therapy require detailed molecular profiling due to genetic heterogeneity of AML patients.

Keywords: acute myeloid leukaemia, next-generation sequencing, molecular genetic profiling

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: *IDH1*/*IDH2* gene mutations were studied with support from the Celgene International Holdings Corporation.

For citation: Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V., Sidorova Y.V., Chabaeva Y.A., Troitskaya V.V., Lukianova I.A., Kokhno A.V., Sokolov A.N., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Savchenko V.G. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 444–459 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459>

Введение

В последние годы в клинической практике у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) выполняются молекулярно-генетические исследования. В определении групп риска у больных ОМЛ основными методами являются стандартное цитогенетическое исследование и метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence In Situ Hybridization,

FISH). Изучено влияние на прогноз заболевания таких устойчивых хромосомных аномалий, как *t(15;17)(q22;q12)*; *PML-RARA*, *t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1* и *inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11*, выделенных в группу благоприятного прогноза, а также *-5/(del)5q*, *-7*, *-17/abn(17p)*, *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)* и комплексного кариотипа, являющихся,

напротив, факторами неблагоприятного прогноза [1–4]. Однако у 50 % больных при цитогенетическом исследовании определяется нормальный кариотип, и в этом случае они стратифицируются в группу промежуточного риска [1]. Отсутствие у таких больных каких-либо цитогенетических аномалий затрудняет прогнозирование течения заболевания и не позволяет выбрать оптимальную тактику лечения. С появлением новых методов молекулярно-генетического анализа стало возможным рассматривать ОМЛ не только как цитогенетически гетерогенную группу заболеваний, но и как сложную, динамическую систему, характеризующуюся множественными соматическими драйверными мутациями и постоянной эволюцией сосуществующих опухолевых клонов [5]. За последние 20 лет было идентифицировано множество мутаций, ассоциированных с миелоидными новообразованиями, в частности с ОМЛ, и предпринято немало попыток создания классификации ОМЛ, учитывающей как биологическую природу опухоли, так и влияние выявляемых генетических поломок на дальнейший прогноз заболевания. В классификацию ВОЗ 2016 г. была добавлена категория «ОМЛ с генетическими мутациями» (AML with gene mutations), включающая такие варианты заболевания, как ОМЛ с мутацией *NPM1*, ОМЛ с биаллельной мутацией *CEBPA* и ОМЛ с мутацией *RUNX1* (предварительная категория) [6]. Включение данных мутаций в классификацию ВОЗ обусловлено их частым выявлением у больных ОМЛ (20–45 % для *NPM1*, 5–10 % для *CEBPA*, 5–15 % для *RUNX1*), доказанной прогностической значимостью (мутации *NPM1* и биаллельная мутация *CEBPA* являются факторами благоприятного прогноза, в то время как мутации *RUNX1* — неблагоприятного), а также их специфической ролью в патогенезе опухоли [7–16]. Таким образом, классификация ВОЗ учитывает как биологические, так и клинические особенности ОМЛ с вышеуказанными мутациями.

В клинической практике наибольшим значением обладает молекулярно-генетическая стратификация ОМЛ по группам риска, предложенная в клинических рекомендациях European Leukemia Net (ELN) в 2017 г. В данной классификации учитываются мутации в генах *NPM1*, *CEBPA* (биаллельная мутация), а также в генах *FLT3-ITD*, *RUNX1*, *ASXL1* и *TP53* [5]. Мутации в генах *RUNX1*, *ASXL1* и *TP53*, согласно данным многочисленных исследований, являются факторами неблагоприятного прогноза [17–25], мутации в генах *NPM1* и *CEBPA*-biallelic ассоциированы с благоприятным прогнозом. Что касается мутаций в гене *FLT3-ITD*, значение имеет не только их наличие, но и уровень аллельного соотношения мутантного типа к «дикому» типу, а также отсутствие или наличие при этом мутации в гене *NPM1*. Мутации гена *FLT3-ITD* являются одними из наиболее часто выявляемых мутаций

при ОМЛ, обнаруживаются у 25–30 % больных и ассоциированы с высоким риском развития рецидива [26–32]. Выявление мутаций *FLT3-ITD* в настоящее время является одним из важных прогностических маркеров при ОМЛ, так как позволяет не только прогнозировать течение заболевания, но и выбирать терапевтическую тактику с учетом появления нескольких таргетных препаратов.

Однако принятые классификации разработаны с учетом весьма ограниченного количества мутаций. Эти генетические аномалии являются наиболее изученными при ОМЛ и обладают вполне однозначной прогностической значимостью. Тем не менее существуют исследования, свидетельствующие о важности и других мутаций. Поиск новых терапевтических возможностей и прогностических критериев делает актуальным в настоящее время применение полногеномного секвенирования у больных ОМЛ.

В программе TCGA (The Cancer Genome Atlas) исследовательской группой ОМЛ были проведены полногеномное ($n = 50$) и полноэкзомное ($n = 150$) секвенирование 200 случаев *de novo* ОМЛ и выявлены мутации суммарно в 260 генах; из них 23 гена были мутированы повсеместно, и в 237 генах мутации выявлялись лишь в двух или более случаях. Обнаруженные мутации были разбиты на 9 функциональных классов: мутации в генах, кодирующих нуклеофосфин (*NPM1*), мутации в генах опухолевой супрессии (*TP53*), мутации в генах эпигенетической регуляции, или генах, связанных с метилированием ДНК (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*), в генах сигнальных путей (*FLT3*, *SETBP1*), в генах, кодирующих факторы транскрипции (*RUNX1*, *CEBPA*), в генах-модификаторах хроматина (*ASXL1*, *BCOR*), в генах-факторах сплайсинга (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *U2AF2*) и в генах двух других классов (гены, кодирующие белки когезина, и химерные гены) [7]. Роль перечисленных мутаций в лейкемогенезе и их влияние на прогноз заболевания в настоящий момент изучаются. Несмотря на неоднозначность и противоречивость имеющихся данных, некоторые исследователи предлагают выделить дополнительные категории ОМЛ, помимо описанных в классификации ВОЗ 2016 г. Е. Рараемтануил и соавт. [33], проанализировав клинические, цитогенетические и молекулярно-генетические данные 1540 больных ОМЛ, разделили ОМЛ на 11 непересекающихся классов, каждый со своими клиническими характеристиками и прогнозом. Среди новых предложенных категорий — ОМЛ с мутациями в генах-модификаторах хроматина и генах-факторах сплайсинга, ОМЛ с мутациями гена *TP53* и/или анеуплоидией, ОМЛ с мутациями гена *IDH2* в кодоне R172. Таким образом, несмотря на прогресс в изучении молекулярной биологии ОМЛ, неясны все патогенетические механизмы и закономерности течения данного заболевания.

Цель настоящего исследования — оценить частоту мутаций различных генов и их влияние на прогноз заболевания у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы

В биобанке лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России накоплен первичный материал (аспират костного мозга, взятый в дебюте заболевания) от взрослых больных с впервые установленным диагнозом ОМЛ, поступивших в Центр в период с 2012 г. по 2019 г. Для решения поставленной задачи были отобраны образцы ДНК от 100 больных, выделенные в период с 2016 г. по 2018 г. Впоследствии 10 больных были исключены из дальнейшего анализа в связи с недостаточным количеством материала для проведения исследования. Таким образом, в исследование были включены 90 больных ОМЛ.

Все больные были разделены на две возрастные группы: моложе 60 лет и от 60 лет и старше. Группу больных моложе 60 лет составили 76 человек (соотношение мужчин и женщин — 23 : 53), группу больных от 60 лет и старше — 14 человек (соотношение мужчин и женщин — 8 : 6). Медиана наблюдения составила 20,9 месяца (0,07–78,3 месяца).

Диагноз ОМЛ у всех больных был установлен на основании исследования общего анализа крови, а также цитологического, цитохимического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований аспиратов костного мозга. Клинико-лабораторная характеристика больных ОМЛ в зависимости от возраста представлена в таблице 1.

В качестве индукции ремиссии использовали различные программы химиотерапии (ХТ). В группе больных моложе 60 лет у большинства больных применяли программу ХТ по схеме «7+3», предусматривающую непрерывную инфузию цитарабина в дозе 200 мг/м²/сут. в течение 7 дней и введение в течение 3 дней антрациклинового антибиотика (даунорубицина либо идарубицина). Впоследствии 48,7 % больных ($n = 37$) из данной возрастной группы была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В старшей возрастной группе у большинства больных применяли курсы низкодозной химиотерапии с гипометилирующими агентами. Алло-ТГСК этим больным не выполняли. Характеристика применявшихся программ лечения представлена в таблице 2.

Для проведения секвенирования нового поколения использовали технологию таргетного обогащения библиотек фрагментов ДНК HEAT-SEQ (Roche Diagnostics, Швейцария). Эта система основана на амплификации таргетных генов с использованием инвертированных молекулярных зондов для детекции различных вариантов исследуемых мишеней. Авторская панель Myelo_set_HEAT была подобрана на основа-

нии литературных данных и содержала гены *ASXL1* (экзон 12), *BCOR* (экзоны 1–14), *DNMT3* (экзоны 7–23), *FLT3* (экзоны 13–16, 20), *IDH1* (экзон 4), *IDH2* (экзон 4), *NPM1* (экзоны 10–11), *PIGA* (экзоны 1–5), *RUNX1* (экзоны 4–9), *SETBP1* (экзон 4), *SF3B1* (экзоны 14–16), *SRSF2* (экзон 1), *TET2* (экзоны 3–11), *TP53* (экзоны 4–10), *U2AF2* (экзоны 2, 6) [34]. Анализ нуклеотидных последовательностей производили на полногеномном секвенаторе MySeq (Illumina, США) с использованием наборов MiSeq Reagents Kit v2 — 300 cycles (Illumina, США). Фильтрация данных, удаление служебных последовательностей, картирование прочтений, поиск вариантов и удаление повторов осуществляли при помощи утилит FastQC, SAMtools, trimmomatic, hsqtilts и bwa. Полученные результаты анализировали с помощью свободного программного обеспечения wANNOVAR [35]. Информация о патогенности мутаций была получена из открытых баз данных COSMIC [36] и DB SNP.

Для определения мутаций генов *NPM1*, *FLT3-ITD* и *CEBPA* были использованы последовательности праймеров, описанные ранее [37, 38]. Чтобы избежать аденилирования (присоединения лишнего аденина) при работе Таq-полимеразы и возникновения эффекта «двойных» пиков при капиллярном электрофорезе, на 5' конце обратных праймеров была помещена нуклеотидная последовательность gtttctt, в соответствии с рекомендациями [39]. Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали реактивы ЗАО Синтол, Москва. 20 мкл реакционной смеси содержало: 100–200 нг ДНК, 5 пмоль прямого и обратного праймеров, dNTP (0,25 мМ), 10 × ПЦР-буфер, MgCl₂ (2 мМ), DMSO 1,5 мкл, Таq-полимеразу (1,25 ед.). Условия ПЦР: 95° 7 мин, затем 30 циклов — 95° 45 сек, 60° 45 сек, 72° 60 сек, затем окончательная элонгация 72° 5 мин. ПЦР проводили на амплификаторе T100 (Bio-Rad Laboratories, США). Для капиллярного электрофореза и фрагментного анализа ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Для этого 2 мкл разведенного в 50–250 раз ПЦР-продукта смешивали с 10 мкл Hi-Di формамида (Applied Biosystems, США) и 0,04 мкл GeneScan 500-LIS Size Standard (Applied Biosystems, США). После денатурации при 95 °С в течение 3 минут и последующего охлаждения 10 мкл смеси наносили в лунку 96-луночной плашки и проводили капиллярный электрофорез высокого разрешения на полимере POP-4 (Applied Biosystems, США). Флуоресценция и распределение амплификатов по длине оценивались при помощи компьютерной программы GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, США).

Для исследования точечных соматических мутаций генов *IDH1* (p.R132H, p.R132C/G/S) и *IDH2* (p.R140Q; p.R172K) использовали аллель-специфичную ПЦР

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от возраста
Table 1. Clinical and laboratory profile of age cohorts

Возраст, лет Age, years	< 60 (n = 76)	≥ 60 (n = 14)
Пол Gender, n (%)		
• Мужчины / Male	23 (30,3)	8 (57,1)
• Женщины / Female	53 (69,7)	6 (42,9)
Группы риска по ELN 2017, n (%) ELN-2017 risk cohorts, n (%)		
• Благоприятный • Favourable	18 (23,7)	1 (7,1)
• Промежуточный • Intermediate	37 (48,7)	6 (42,9)
• Неблагоприятный • Unfavourable	21 (27,6)	7 (50)
Цитогенетические aberrации и данные молекулярного исследования, n (%) Cytogenetic aberrations and molecular evidence, n (%)		
➤ Группа благоприятного риска: ➤ Favourable risk cohort		
• t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	6 (7,9)	–
• inv(16)(p13.1q22); CBFB-MYH11	3 (4)	–
• Нормальный кариотип + мутация в гене NPM1 • Normal karyotype + NPM1 mutation	9 (11,8)	1 (7,1)
➤ Группа промежуточного риска: ➤ Intermediate risk cohort		
• (9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A	1 (1,3)	–
• Неклассифицируемые численные аномалии • Unclassified numerical abnormalities	6 (7,9)	2 (14,3)
• Неклассифицируемые структурные аномалии • Unclassified structural abnormalities	2 (2,6)	1 (7,1)
• Нормальный кариотип + мутации в генах NPM1 и FLT3-ITD • Normal karyotype + NPM1 or FLT3-ITD mutations	5 (6,6)	1 (7,1)
• Нормальный кариотип без мутаций NPM1, FLT3-ITD • Normal karyotype, no NPM1 or FLT3-ITD mutations	23 (30,2)	2 (14,3)
➤ Группа неблагоприятного риска: ➤ Unfavourable risk cohort		
• –7/del(7q)	5 (6,6)	–
• Комплексный или моносомный кариотип • Complex or monosomal karyotype	9 (11,8)	5 (35,8)
• Нормальный кариотип + мутация в гене FLT3-ITD • Normal karyotype + FLT3-ITD mutation	4 (5,3)	–
• Другое, в т. ч. сочетанные аномалии • Other, including combined abnormalities	3 (4)	2 (14,3)
• Концентрация гемоглобина крови в дебюте, медиана (диапазон), г/л • Haemoglobin concentration at debut, median (range), g/L	84 (50–142)	85 (49–135)
• Количество тромбоцитов крови в дебюте, медиана (диапазон), × 10⁹/л • Platelet count at debut, median (range), × 10 ⁹ /L	57 (3–417)	56,5 (17–189)
• Количество бластных клеток в костном мозге дебюте, медиана (диапазон), % • Blast cell count in bone marrow at debut, median (range), %	65,8 (10,8–96,8)	65,2 (23,2–92,8)

Таблица 2. Характеристика программ лечения в зависимости от возраста
Table 2. Therapy structure in age cohorts

Программы индукционной ХТ Induction chemotherapy	Больные < 60 лет Patients < 60 years (n = 76)	Больные ≥ 60 лет Patients ≥ 60 years (n = 14)
Программы стандартной ХТ Standard chemotherapy		
«7+3» — n (%)	61 (80,3)	4 (28,6)
«7+3» с предфазой Aza — n (%) "7+3" + pre-phase with Aza, n (%)	8 (10,5)	—
Курсы низкодозной ХТ Low-dose chemotherapy		
Aza-Ida-Ara-C, n (%)	6 (7,9)	4 (28,6)
Dac-Ida-Ara-C, n (%)	1 (1,3)	1 (7,1)
Aza + Венетоклакс, n (%) Aza + Venetoclax, n (%)	—	3 (21,4)
Без лечения, n (%) Intact, n (%)	—	2 (14,3)
Алло-ТГСК — n (%) Allo-HSCT, n (%)	37 (48,7)	0
• в первой ремиссии, n • first complete remission, n	31	
• во второй ремиссии, n • second complete remission, n	2	—
• вне ремиссии, n • no remission, n	4	

Примечание. Aza — Азациитидин, Aza-Ida-Ara-C — Азациитидин + Идарубицин + Цитарабин, Dac-Ida-Ara-C — Децитабин + Идарубицин + Цитарабин.

Note. Aza — azacitidine, Aza-Ida-Ara-C — azacitidine + idarubicin + cytarabine, Dac-Ida-Ara-C — decitabine + idarubicin + cytarabine.

в реальном времени. 200 нг ДНК вносили в 25 мкл реакционной смеси (ЗАО Синтол, Москва), содержащей 10 пмоль прямого и обратного праймеров и 7,5 пмоль пробы. ПЦР проводили в дубликатах на приборе Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, США). Условия ПЦР: 95° 5 мин, затем 50 циклов — 95° 30 сек, 62° 20 сек, 72° 20 сек. В качестве отрицательных контролей использовали смесь ДНК здоровых доноров. В качестве положительных контролей — образцы с подтвержденными секвенированием по Сенгеру мутациями.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы описательного, частотного и событийного анализа. Расчеты проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4. Анализ общей выживаемости и безрецидивной выживаемости проводили с использованием оценок Каплана — Мейера и логрангового критерия для сравнения групп. При проведении многофакторного анализа и оценки отношения рисков использовали модель пропорциональных рисков (модель Кокса). Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 . При анализе общей выживаемости временной интервал отсчитывали от даты диагностики заболевания до даты смерти (событие)/даты последнего контакта (цензурирование). При анализе безрецидивной выживаемости временной интервал отсчитывали от даты ремиссии до даты смерти или рецидива (событие)/даты последнего контакта

(цензурирование). Поскольку в работе оценивали эффективность всего протокола терапии, в котором алло-ТГСК является его частью, цензурирование на момент трансплантации не выполняли.

Результаты

Все больные были распределены по группам риска, согласно клиническим рекомендациям ELN 2017 [5]: среди больных моложе 60 лет группа благоприятного риска составила 23,7 % ($n = 18$), группа промежуточного риска — 48,7 % ($n = 37$), группа неблагоприятного риска — 27,6 % ($n = 21$). Среди больных от 60 лет и старше к указанным группам риска было отнесено 7,1 % ($n = 1$), 42,9 % ($n = 6$) и 50 % ($n = 7$) больных соответственно.

В группе моложе 60 лет у 41 (54 %) больного определили нормальный кариотип. Из цитогенетических аберраций в группе благоприятного риска у 6 (7,9 %) больных была выявлена $t(8;21)(q22;q22.1)$; *RUNX1-RUNX1T1*, у 3 (4 %) — $inv(16)(p13.1q22)$; *CBFB-MYH11*. В группе промежуточного риска у одного больного была выявлена $t(9;11)(p21.3;q23.3)$; *MLLT3-KMT2A*. У 8 (10,5 %) больных в этой прогностической группе выявлялись численные, либо структурные цитогенетические перестройки, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные, среди которых наиболее часто выявлялась трисомия 8-й хромосомы ($n = 4$). В группе неблагоприятного риска у 9 больных (11,8 %) был

Таблица 3. Молекулярно-генетический профиль больных в зависимости от возраста
Table 3. Molecular genetic profile of age cohorts

Ген, число больных (n) Gene, number of patients (n)	Нуклеотидные замены Nucleotide substitutions	Возраст, лет Age, years	
		< 60 (n = 76)	≥ 60 (n = 14)
DNMT3 (n = 18)	exon14:c.G1627T:p.G543C	n = 3	–
	exon16:c.A1922G:p.D641G	n = 1	–
	exon17:c.T1964C:p.I655T	n = 1	–
	exon18:c.T2114C:p.I705T	n = 1	–
	exon18:c.C2158T:p.R720C	–	n = 1
	exon19:c.C2311T:p.R771X	n = 1	–
	exon23:c.G2645A:p.R882H	n = 7	–
	exon23:c.C2644T:p.R882C	n = 2	–
	exon23:c.C2644A:p.R882S	n = 1	n = 1
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		16 (21)	2 (14,3)
TET2 (n = 6)	exon3:c.A1360T:p.K454X	–	n = 1
	exon3:c.G1024T:p.G342X	–	n = 1
	exon3:c.C1648T:p.R550X	n = 1	–
	exon7:c.G3823C:p.G1275R	n = 1	–
	exon9:c.C4075T:p.R1359C	n = 1	–
	exon10:c.C4393T:p.R1465X	n = 1	–
	exon11:c.C5824T:p.Q1942X	n = 1	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		4 (5,3)	2 (14,3)
TP53 (n = 8)	exon5:c.G469A:p.V157I	n = 1	–
	exon5:c.T376A:p.Y126N	n = 1	–
	exon5:c.C523G:p.R175G	–	n = 1
	exon6:c.G587A:p.R196Q	–	n = 1
	exon6:c.A659G:p.Y220C	–	n = 1
	exon7:c.C742T:p.R248W	–	n = 1
	exon7:c.C697A:p.H233N	n = 1	–
	exon8:c.G818A:p.R273H	–	n = 1
	exon8:c.G824A:p.C275Y	–	n = 1
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		3 (4)	5 (35,7)
SETBP1 (n = 1)	exon4:c.T3599A:p.V1200E	n = 1	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		1 (1,3)	0
BCOR (n = 2)	exon9:c.A3883T:p.K1295X	n = 1	–
	exon12:c.C4537T:p.R1513X	n = 1	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		2 (2,6)	0
RUNX1 (n = 7)	exon5:c.C480A:p.D160E	n = 1	–
	exon5:c.G486T:p.R162S	n = 1	–
	exon5:c.T472A:p.F158I	n = 1	–
	exon5:c.G497A:p.R166Q	n = 1	–
	exon6:c.C610T:p.R204X	n = 1	–
	exon6:c.G611A:p.R204Q	n = 1	–
	exon6:c.A514G:p.S172G	n = 1	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		7 (9,2)	0
IDH1 (n = 8)	exon4:c.C394T:p.R132C	n = 4	n = 1
	exon4:c.G395A:p.R132H	n = 2	n = 1
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		6 (7,9)	2 (14,3)
IDH2 (n = 11)	exon4:c.G515A:p.R172K	n = 4	–
	exon4:c.G419A:p.R140Q	n = 7	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		11 (14,5)	0

Ген, число больных (n) Gene, number of patients (n)	Нуклеотидные замены Nucleotide substitutions	Возраст, лет Age, years	
		< 60 (n = 76)	≥ 60 (n = 14)
FLT3 (n = 7)	exon14:c.T1736A:p.V579E exon16:c.A1988G:p.K663R exon20:c.G2503T:p.D835Y	n = 1 – n = 5	– n = 1 –
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		6 (7,9)	1 (7,1)
U2AF2 (n = 1)	exon6:c.T524C:p.L175P	–	n = 1
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		0	1 (7,1)
SF3B1 (n = 4)	exon15:c.A2098G:p.K700E	n = 4	–
Суммарно в группе, число больных (%) Cohort total, number of patients (%)		4 (5,3)	0

индукционной ХТ. В группе больных моложе 60 лет ПР была достигнута у 64 (84,2 %) больных, у 6 (7,9 %) больных была констатирована первичная рефрактерность; ранняя летальность составила 6,6 % (n = 5). Данные о результатах лечения одной больной отсутствуют в связи с выпиской из стационара по собственному желанию. В группе больных от 60 лет и старше двое больных умерли до начала лечения. ПР была достигнута у 10 (83,3 %) больных, у 1 (8,3 %) констатирована первичная рефрактерность. Ранняя летальность в старшей возрастной группе составила 8,3 % (n = 1).

В группе благоприятного риска у всех 19 (100 %) больных была достигнута ПР. В группе промежуточного риска ПР была достигнута у 38 (88,4 %) больных, у одной больной констатирована первичная рефрактерность, данные об эффективности лечения у одной больной отсутствуют. Ранняя летальность составила 7 % (n = 3). В группе неблагоприятного риска у 17

(65,4 %) больных была достигнута ПР, у 6 (23,1 %) констатирована первичная рефрактерность; ранняя летальность составила 11,5 % (n = 3). Двое больных умерли до начала лечения.

При анализе долгосрочных результатов терапии оценивали 3-летнюю общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) в разных возрастных группах (< 60 и ≥ 60 лет), в группах риска по ELN 2017 [5] и в зависимости от наличия у больных мутаций генов *TP53*, *RUNX1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3*. ОВ в общей группе составила 51,6 %; в группе больных моложе 60 лет – 57,2 %, в группе больных от 60 лет и старше медиана наблюдения 36 месяцев достигнута не была, в связи с чем оценить 3-летнюю ОВ не удалось (p = 0,0006) (рис. 2). В зависимости от группы риска (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный) ОВ составила 63,2, 69,5 и 18,6 % (p = 0,0001) (рис. 3). Статистически

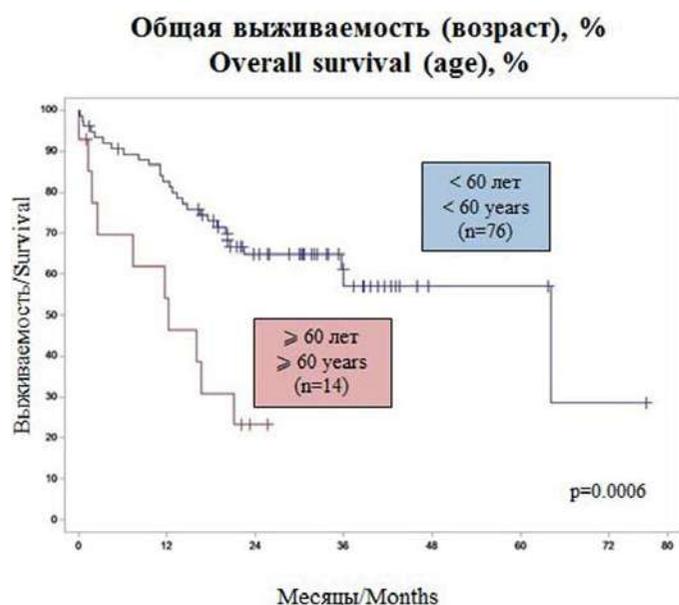


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от возрастной группы
Figure 2. Overall survival in age cohorts

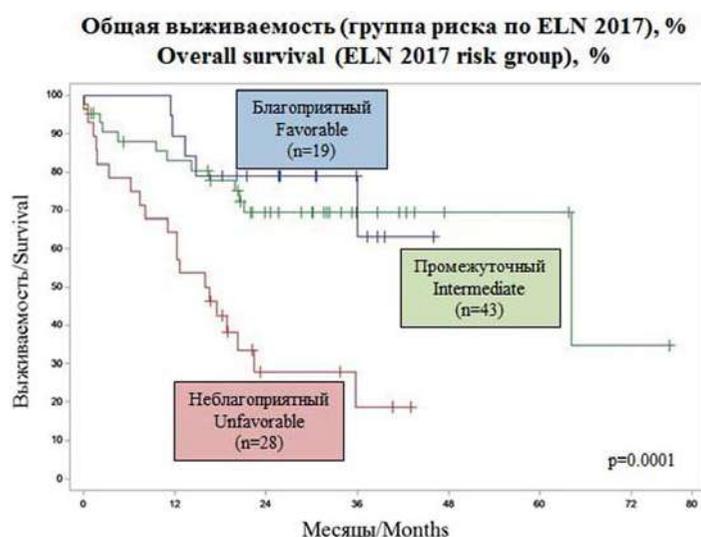


Рисунок 3. Общая выживаемость в зависимости от группы риска по ELN 2017
Figure 3. Overall survival in ELN-2017 risk groups

значимые различия в ОВ в зависимости от наличия тех или иных мутаций были выявлены для больных с мутацией генов *TP53* и *RUNX1*: у больных с мутацией *TP53* ОВ была ниже, чем у больных без нее (30 % против 53,4 %, $p = 0,0037$) (рис. 4). Наличие мутации в гене *RUNX1* явилось фактором, неблагоприятно влияющим на ОВ: у больных с мутацией ОВ составила 20 %, в то время как у больных без нее — 54 % ($p = 0,0466$) (рис. 5).

БРВ в общей группе составила 43,4 %, в группе больных моложе 60 лет — 46 % ($p = 0,0661$). В группе больных от 60 лет и старше не удалось оценить 3-летнюю

ОВ в связи с меньшим сроком наблюдения за выжившими больными (рис. 6). В зависимости от группы риска БРВ составила 34,5, 62 и 14,5 % соответственно ($p = 0,0630$) (рис. 7). Достоверных различий в зависимости от наличия тех или иных мутаций при оценке БРВ выявлено не было.

При проведении многофакторного анализа влияния различных факторов на ОВ и БРВ с пошаговой селекцией в качестве факторов-кандидатов на включение в модель были включены мутация в гене *TP53*, мутация в гене *RUNX1*, а также группа риска по ELN 2017 в двух градациях (благоприятного/промежуточного либо

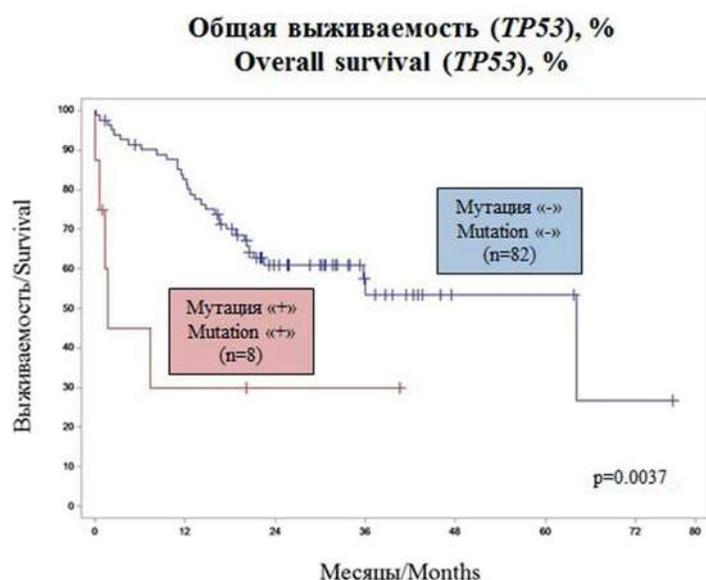


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от наличия мутации гена *TP53*
Figure 4. Overall survival depending on *TP53* gene aberration

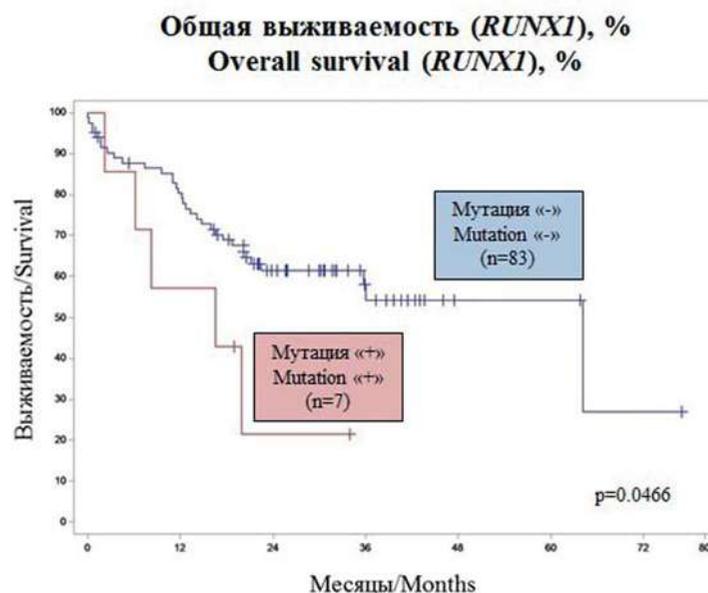


Рисунок 5. Общая выживаемость в зависимости от наличия мутации гена *RUNX1*
Figure 5. Overall survival depending on *RUNX1* gene aberration

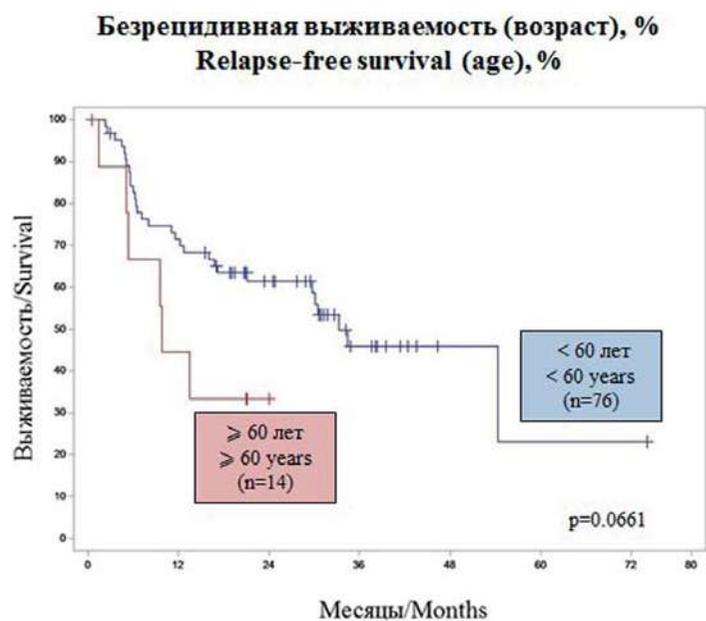


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от возрастной группы
Figure 6. Relapse-free survival in age cohorts

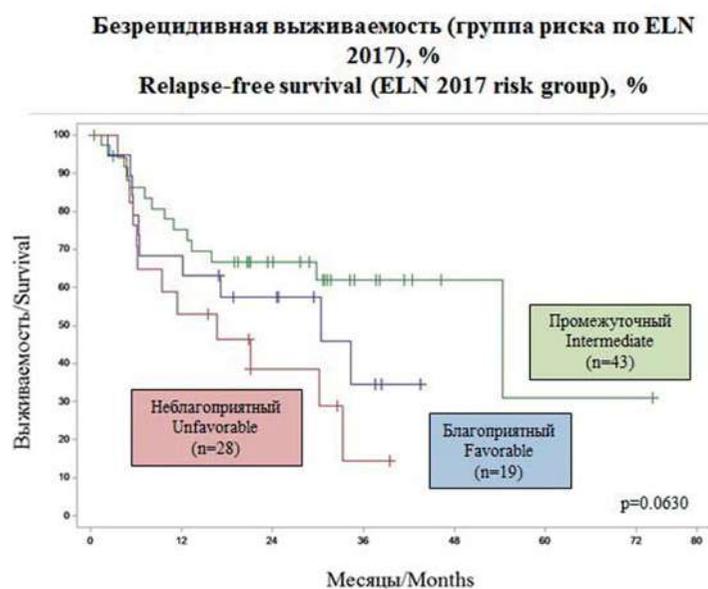


Рисунок 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска по ELN 2017
Figure 7. Relapse-free survival in ELN-2017 risk groups

неблагоприятного риска) и возраст (< 60 и ≥ 60 лет). Прогностическую значимость установили для следующих факторов: при оценке ОВ — группа риска по ELN 2017 и возраст, при оценке БРВ — только группа риска ELN 2017 [5].

Обсуждение

При проведении настоящего исследования у 88 % больных были выявлены молекулярные либо цитогенетические перестройки, что сопоставимо с данными крупных исследований, согласно которым более 90 % больных ОМЛ имеют, как минимум, одну драйверную мутацию [33, 34]. Для решения поставленных задач была выбрана молекулярная панель из 14 генов, мутации в которых имеют прогностическую значимость при ОМЛ. В целом частота большей части выявленных мутаций оказалась сопоставима с частотой, описываемой в литературе. Мутации гена *DNMT3* были выявлены у 20 % больных, мутации гена *TP53* — у 9 % больных, *RUNX1* — у 8 %, *IDH1/IDH2* — у 21 % [33, 40, 41]. Некоторые из исследованных мутаций, такие как *ASXL1*, *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF2* и *BCOR*, характерны для вторичного ОМЛ и для ОМЛ, обусловленного предшествующей химиотерапией, более чем для *de novo* ОМЛ [42]. Возможно, этим объясняется отсутствие (*ASXL1*) либо низкая частота мутаций выбранных генов у больных в нашем исследовании.

Сравнение долгосрочных результатов терапии больных в зависимости от молекулярно-генетического профиля подтвердило неблагоприятное прогностическое значение мутаций таких генов, как *TP53* и *RUNX1*. Показано, что в группе больных без мутаций *TP53* ОВ была достоверно выше, чем в группе с мутациями (54 % против 30 %). При оценке эффективности терапии в группе больных без мутаций *TP53* частота достижения ПР составила 85,4 %, первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 8,5 % больных, а ранняя летальность составила 4,9 %. Данные об эффективности лечения одной больной отсутствуют. В группе больных с мутацией гена *TP53* лишь у 50 % больных была достигнута ПР. Смертность составила так же 50 %: двое больных умерли до начала лечения, двое — на этапах индукции ремиссии. Таким образом, мутации гена *TP53* являются независимым прогностическим фактором, оказывающим неблагоприятное влияние как на эффективность терапии, так и на ее долгосрочные результаты. Подавляющее боль-

шинство больных (75 %) с выявленными мутациями *TP53* были отнесены к группе неблагоприятного риска по ELN 2017 [5]: у 5 больных выявили комплексный кариотип, у 1 — моносомный. Наблюдалась ассоциация между наличием указанных мутаций и возрастом: 62,5 % больных с мутациями принадлежали к старшей возрастной группе (≥ 60 лет). Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым мутации гена *TP53* ассоциированы с пожилым возрастом, сложными цитогенетическими поломками, в частности, с комплексным либо моносомным кариотипом, и плохим прогнозом [23]. Схожие результаты при оценке долгосрочных результатов терапии были получены для больных с мутациями гена *RUNX1* (ОВ для больных с мутациями составила 20 % по сравнению с 54 % у больных без мутаций). Однозначность получаемых результатов в отношении мутаций *TP53* и *RUNX1* лишний раз доказывает необходимость их исследования еще на этапе установки диагноза ОМЛ. В то же время при оценке БРВ не было выявлено достоверных различий в зависимости от наличия тех или иных мутаций.

Особенность настоящего исследования заключается в расширении диапазона исследуемых мутаций при ОМЛ с использованием новейших молекулярно-генетических технологий, в том числе секвенирования нового поколения. Данный метод позволяет значительно повысить производительность и чувствительность исследования по сравнению с методом секвенирования по Сэнгеру. Проведение высокопроизводительного секвенирования с использованием соответствующих генетических панелей является критически важным для онкогематологических заболеваний, в частности ОМЛ, с учетом высокой частоты мутаций у данных больных и появлением все большего количества таргетных препаратов.

Таким образом, проанализирован материал от 90 больных с впервые установленным диагнозом ОМЛ с помощью секвенирования нового поколения. Данный метод позволяет в короткие сроки проанализировать массивный объем информации и получить развернутую характеристику молекулярно-генетического статуса для каждого больного. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения мутационного профиля ОМЛ с большим объемом выборки и проведением развернутого статистического анализа.

Литература

1. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in AML Younger adult patients treated in UKMRC. *Blood*. 2010; 116(3): 354–66. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
2. Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*. 1998; 92(7): 2322–33. DOI: 10.1182/blood.v92.7.2322.

References

1. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in AML Younger adult patients treated in UKMRC. *Blood*. 2010; 116(3): 354–66. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
2. Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*. 1998; 92(7): 2322–33. DOI: 10.1182/blood.v92.7.2322.

3. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): Analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001; 98(5): 1312–20. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1312.
4. Schoch C., Haferlach T., Haase D. et al. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: A study of 90 patients. *Br J Haematol*. 2001; 112(1): 118–26. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02511.x.
5. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129: 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
7. Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 368(22): 2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689.
8. Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C. et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: Evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol*. 2011; 29(20): 2758–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500.
9. Preudhomme C., Sagot C., Boissel N. et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: A study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood*. 2002; 100(8): 2717–23. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0990.
10. Fröhling S., Schlenk R.F., Stolze I. et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*. 2004; 22(4): 624–33. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.060.
11. Tang J.L., Hou H.A., Chen C.Y. et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Prognostic implication and interaction with other gene alterations. *Blood*. 2009; 114(26): 5352–61. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.
12. Gaidzik V.I., Bullinger L., Schlenk R.F. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: Results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(10): 1364–72. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7926.
13. Mendler J.H., Maharry K., Radmacher M.D. et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and microRNA expression signatures. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3109–18. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6652.
14. Gaidzik V.I., Teleanu V., Papaemmanuil E. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia*. 2016; 30: 2160–8. DOI: 10.1038/leu.2016.126.
15. Haferlach T., Stengel A., Eckstein S. et al. The new provisional WHO entity “RUNX1 mutated AML” shows specific genetics but no prognostic influence of dysplasia. *Leukemia*. 2016; 30(10): 2109–12. DOI: 10.1038/leu.2016.150.
16. Wouters B.J., Löwenberg B., Erpelinck-Verschueren C.A.J. et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009; 113(13): 3088–91. DOI: 10.1182/blood-2008-09-179895.
17. Metzeler K.H., Becker H., Maharry K. et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood*. 2011; 118(26): 6920–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368225.

18. Pratcorona M., Abbas S., Sanders M.A. et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: Prevalence and prognostic value. *Haematologica*. 2012; 97(3): 388–92. DOI: 10.3324/haematol.2011.051532.
19. Schnittger S., Eder C., Jeromin S. et al. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia*. 2013; 27(1): 82–91. DOI: 10.1038/leu.2012.262.
20. Paschka P., Schlenk R.F., Gaidzik V.I. et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: A study by the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *Haematologica*. 2015; 100(3): 324–30. DOI: 10.3324/haematol.2014.114157.
21. Haferlach C., Dicker F., Herholz H. et al. Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia*. 2008; 22(8): 1539–41. DOI: 10.1038/leu.2008.143.
22. Bowen D., Groves M.J., Burnett A.K. et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009; 23(1): 203–6. DOI: 10.1038/leu.2008.173.
23. Rucker F.G., Schlenk R.F., Bullinger L. et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114–21. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375758.
24. Devillier R., Mansat-De Mas V., Gelsi-Boyer V. et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes. *Oncotarget*. 2015; 6(10): 8388–96. DOI: 10.18632/oncotarget.3460.
25. Tsai C.H., Hou H.A., Tang J.L. et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(7): 1485–92. DOI: 10.1038/leu.2016.65.
26. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the United Kingdom. *Blood*. 2001; 98(6): 1752–9. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1752.
27. Thiede C., Steudel C., Mohr B. et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: Association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12): 4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
28. Schlenk R.F., Breitnick J., Benner A. et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002; 100(13): 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
29. Gale R.E., Green C., Allen C. et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008; 111(5): 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090.
30. Pratcorona M., Brunet S., Nomdedeu J. et al. Favorable outcome of patients with AML harboring a low-allelic burden FLT3-ITD and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission. *Blood*. 2013; 121(14): 2734–8. DOI: 10.1182/blood-2012-06-431122.The.
31. Schlenk R.F., Kayser S., Bullinger L. et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014; 124(23): 3441–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.
32. Linch D.C., Hills R.K., Burnett A.K. et al. Impact of FLT3ITD mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014; 124(2): 273–6. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554667.
18. Pratcorona M., Abbas S., Sanders M.A. et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: Prevalence and prognostic value. *Haematologica*. 2012; 97(3): 388–92. DOI: 10.3324/haematol.2011.051532.
19. Schnittger S., Eder C., Jeromin S. et al. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia*. 2013; 27(1): 82–91. DOI: 10.1038/leu.2012.262.
20. Paschka P., Schlenk R.F., Gaidzik V.I. et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: A study by the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *Haematologica*. 2015; 100(3): 324–30. DOI: 10.3324/haematol.2014.114157.
21. Haferlach C., Dicker F., Herholz H. et al. Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia*. 2008; 22(8): 1539–41. DOI: 10.1038/leu.2008.143.
22. Bowen D., Groves M.J., Burnett A.K. et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009; 23(1): 203–6. DOI: 10.1038/leu.2008.173.
23. Rucker F.G., Schlenk R.F., Bullinger L. et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114–21. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375758.
24. Devillier R., Mansat-De Mas V., Gelsi-Boyer V. et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes. *Oncotarget*. 2015; 6(10): 8388–96. DOI: 10.18632/oncotarget.3460.
25. Tsai C.H., Hou H.A., Tang J.L. et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(7): 1485–92. DOI: 10.1038/leu.2016.65.
26. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the United Kingdom. *Blood*. 2001; 98(6): 1752–9. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1752.
27. Thiede C., Steudel C., Mohr B. et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: Association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12): 4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
28. Schlenk R.F., Breitnick J., Benner A. et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002; 100(13): 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
29. Gale R.E., Green C., Allen C. et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008; 111(5): 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090.
30. Pratcorona M., Brunet S., Nomdedeu J. et al. Favorable outcome of patients with AML harboring a low-allelic burden FLT3-ITD and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission. *Blood*. 2013; 121(14): 2734–8. DOI: 10.1182/blood-2012-06-431122.The.
31. Schlenk R.F., Kayser S., Bullinger L. et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014; 124(23): 3441–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.
32. Linch D.C., Hills R.K., Burnett A.K. et al. Impact of FLT3ITD mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014; 124(2): 273–6. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554667.

33. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(23): 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
34. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M. et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016; 128(5): 686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
35. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(16): 1–7. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
36. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2018; 47(D1): D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015.
37. Scholl S., Mügge L.-O., Landt O. et al. Rapid screening and sensitive detection of NPM1 (nucleophosmin) exon 12 mutations in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2007; 31(9): 1205–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.12.011.
38. Lin L.I., Lin T.C., Chou W.C. et al. A novel fluorescence-based multiplex PCR assay for rapid simultaneous detection of CEBPA mutations and NPM mutations in patients with acute myeloid leukemias. *Leukemia.* 2006; 20(10): 1899–903. DOI: 10.1038/sj.leu.2404331.
39. Brownstein M.J., Carpten J.D., Smith J.R. Modulation of non-templated nucleotide addition by Taq DNA polymerase: Primer modifications that facilitate genotyping. *Biotechniques.* 1996; 20(6): 1004–10. DOI: 10.2144/96206st01.
40. Ley T.J., Ding L., Walter M.J. et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 363(25): 2424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1005143.
41. Di Nardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: Prognostic and therapeutic implications. *Hematology.* 2016; 2016(1): 348–55. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.348.
42. Lindsley R.C., Mar B.G., Mazzola E. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood.* 2015; 125(9): 1367–76. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610543.
33. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(23): 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
34. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M. et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016; 128(5): 686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
35. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(16): 1–7. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
36. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2018; 47(D1): D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015.
37. Scholl S., Mügge L.-O., Landt O. et al. Rapid screening and sensitive detection of NPM1 (nucleophosmin) exon 12 mutations in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2007; 31(9): 1205–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.12.011.
38. Lin L.I., Lin T.C., Chou W.C. et al. A novel fluorescence-based multiplex PCR assay for rapid simultaneous detection of CEBPA mutations and NPM mutations in patients with acute myeloid leukemias. *Leukemia.* 2006; 20(10): 1899–903. DOI: 10.1038/sj.leu.2404331.
39. Brownstein M.J., Carpten J.D., Smith J.R. Modulation of non-templated nucleotide addition by Taq DNA polymerase: Primer modifications that facilitate genotyping. *Biotechniques.* 1996; 20(6): 1004–10. DOI: 10.2144/96206st01.
40. Ley T.J., Ding L., Walter M.J. et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 363(25): 2424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1005143.
41. Di Nardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: Prognostic and therapeutic implications. *Hematology.* 2016; 2016(1): 348–55. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.348.
42. Lindsley R.C., Mar B.G., Mazzola E. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood.* 2015; 125(9): 1367–76. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610543.

Информация об авторах

Кашлакова Анастасия Игоревна*, клинический ординатор отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com, тел.: +7 (495) 612-45-92
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Information about the authors

Anastasia I. Kashlakova*, Clinical Resident, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com, tel.: +7 (495) 612-45-92
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hemoblastoses, Hematopoietic Depressions and BMT, National Research Center for Hematology, e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Сидорова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: iouliavl@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной работе, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Лукьянова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач отделения интенсивной отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anilako@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Соколов Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sokolov.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sudarikov.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Yulia V. Sidorova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: iouliavl@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analysis Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Therapy, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, Deputy Director for Medical Affairs, National Research Center for Hematology,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Irina A. Lukianova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: anilako@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Andrey N. Sokolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: sokolov.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: sudarikov.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист-гематолог МЗ РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 23.07.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Hematology; Chief Non-staff Hematologist, Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 23 July 2020

Accepted 27 Oct 2020

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ИЗМЕРИМОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Гальцева И. В.^{*}, Давыдова Ю. О., Паровичникова Е. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) — это небольшое количество опухолевых клеток, которые могут вызвать развитие рецидива после достижения клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Цель: проанализировать прогностическую значимость определения МОБ в разных протоколах терапии острых лейкозов.

Основные сведения. Обнаружение МОБ имеет высокую прогностическую ценность при острых лимфобластных и миелоидных лейкозах. Количественная оценка остаточных опухолевых клеток используется для стратификации больных на группы риска, отличающиеся по прогнозу развития рецидива. Исходя из данных стратификации больных (в том числе из величины МОБ в определенных контрольных точках), возможно изменение терапевтической тактики, например выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Таким образом, определение МОБ при острых лейкозах стало обязательным направлением научно-клинических исследований.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, измеримая остаточная болезнь, многоцветная проточная цитометрия, полимеразная цепная реакция, острые лимфобластные лейкозы, острые миелоидные лейкозы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 460–472. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472>

DETECTION OF MEASURABLE RESIDUAL DISEASE IN ADULTS WITH ACUTE LEUKAEMIA

Galtseva I. V. *, Davydova Y. O., Parovichnikova E. N.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Measurable residual disease (MRD) is a residual amount of malignant cells able to invoke relapse after complete haematological remission.

Aim. Analysis of the MRD prognostic value in various treatment protocols for acute leukaemia.

Main findings. MRD is a good prognostic indicator in lymphoblastic and myeloid leukaemia. Quantification of residual tumour cells is used for patient risk stratification according to the relapse prognosis. Stratification data, including MRD estimates at check points, may impact therapy choice, such as transplantation of allogeneic haematopoietic stem cells. Therefore, MRD estimation in acute leukaemia has become mandatory in clinical trial and research.

Keywords: minimal residual disease, measurable residual disease, multicolour flow cytometry, polymerase chain reaction, acute lymphoblastic leukaemia, acute myeloid leukaemia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galtseva I.V., Davydova Y.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults with acute leukaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(4): 460–472 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472>

Введение

Острые лейкозы — это заболевания, обусловленные клональной пролиферацией в костном мозге (КМ) клеток-предшественниц. С появлением новых протоколов лечения, таргетных и клеточных препаратов, применяемых в терапии этих заболеваний, удалось значительно увеличить продолжительность жизни больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Внедрение в практику новых подходов к терапии привело к тому, что полной ремиссии (ПР) на ранних этапах терапии достигают большинство больных. ПР характеризуется количеством бластных клеток, обнаруживаемых при исследовании пунктата КМ, менее 5 %, при условии нормального эритропоэза, гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза, количестве нейтрофилов в периферической крови не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов — не менее и $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсут-

ствии экстрамедуллярных очагов лейкоемического поражения [1, 2]. Однако несмотря на достижение ПР, на разных сроках после окончания лечения у многих больных развиваются рецидивы, которые могут быть обусловлены персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ). МОБ называют популяцию опухолевых клеток, невыявляемую цитологическим методом, но которая может быть обнаружена чувствительными методами, такими как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и многоцветная проточная цитометрия (МПЦ), у больных в состоянии ПР. Термин «МОБ» в настоящее время заменяется термином «измеримая остаточная болезнь» [3]. Величина МОБ может быть дана в относительном выражении или процентном. Например, МОБ равная 10^{-3} (или 0,1 %) означает, что на тысячу нормальных клеток приходится одна опухолевая.

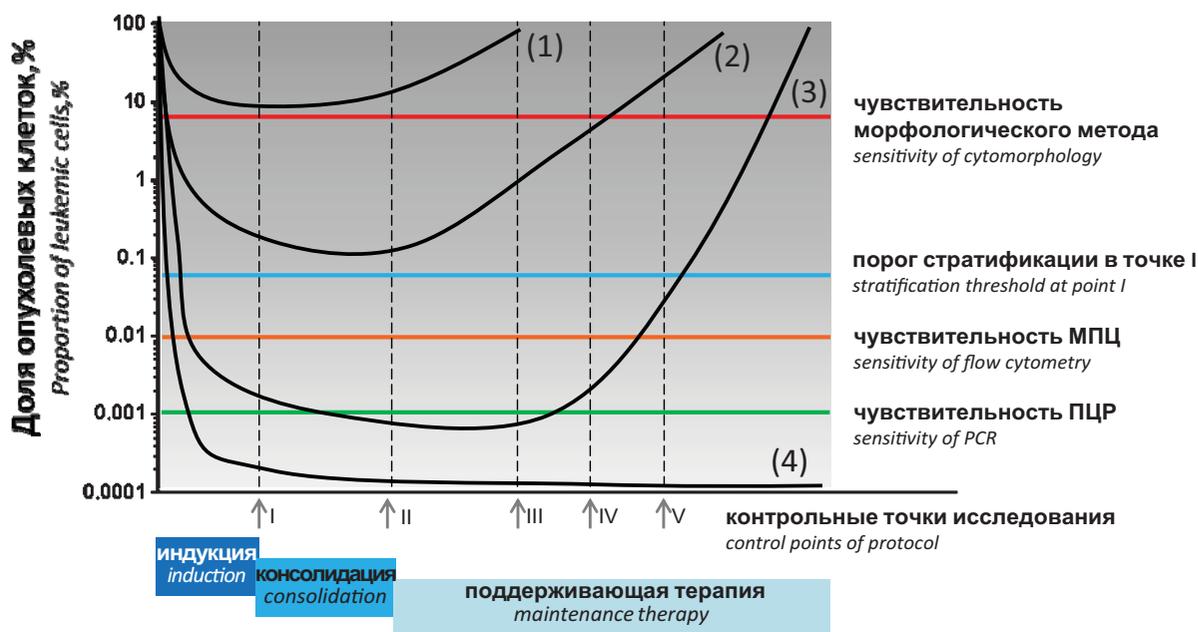


Рисунок 1. Динамика количества опухолевых клеток в процессе терапии
Figure 1. Tumour cell count dynamics in therapy

На рисунке 1 отображена динамика редукции доли опухолевых клеток у 4 больных острыми лейкозами, получающих терапию в рамках конкретного протокола. Морфологическую ремиссию констатируют, если доля бластных клеток в пунктате КМ не превышает 5 %. В конце индукции (точка I) у больного 1 морфологической ремиссии нет, а у больных 2, 3 и 4 она достигнута. Для этих больных целесообразно провести исследование МОБ, однако возникает вопрос — когда и каким методом.

Существует две тактики исследования МОБ: 1) оценка ответа на начальном этапе терапии для определения МОБ-ассоциированных групп риска; 2) последующий мониторинг МОБ у больных, у которых достигнута ПР, для обнаружения МОБ-рецидива и предсказания развития гематологического рецидива. Показано, что начальная кинетика редукции опухолевой массы имеет большую прогностическую значимость [4]. Величину остаточного опухолевого клона измеряют на ранних этапах терапии (например, +15 день), порой и до подтверждения ПР. Быстрый клиренс опухолевой массы и достижение МОБ-негативного статуса в ходе ранних этапов лечения ассоциируются с благоприятным прогнозом, тогда как персистенция МОБ при проведении терапии является неблагоприятным признаком.

В протоколе терапии острых лейкозов предусмотрено определение МОБ в конце индукции методом МПЦ. Например, на рисунке 1 это соответствует точке I, чувствительность метода составляет 0,01 %. Такое раннее определение МОБ часто проводится в протоколах терапии для детей. У больного 2 МОБ обнаруживается и составляет 0,11 %, а больные 3 и 4 имеют МОБ-негативный статус (так как количество

остаточных клеток ниже предела чувствительности МПЦ). Впоследствии у больного 2 зафиксирован ранний рецидив, у больного 3 — поздний, а у больного 4 сохраняется ремиссия. Кроме того, рассчитывается количественный порог стратификации на этих точках: если у больного в данной точке терапии значение МОБ будет больше этого порога, то он относится к группе неблагоприятного прогноза. На рисунке 1 порог стратификации составляет 0,05 %, следовательно, больной 2 относится к группе неблагоприятного прогноза.

Длительный мониторинг МОБ на более отдаленных этапах терапии проводится у больных, у которых достигнуты ПР и МОБ-негативный статус. На рисунке 1 у больных 3 и 4 МОБ не выявилась в точке I (конец индукции), и им проведен дальнейший мониторинг в точке II (конец консолидации), а также точках III, IV и V поддерживающей терапии. У больного 4 сохраняется МОБ-негативный статус в течение всего периода. У больного 3 обнаружена МОБ в количестве 0,012 % в точке V, что предшествовало развитию морфологического рецидива (рис. 1).

Однако длительный мониторинг МОБ на отдаленных этапах (через год и более после начала терапии) сопряжен с определенными трудностями. Технологии поиска МОБ являются трудоемкими и дорогостоящими. Кроме того, отсутствие МОБ на отдаленных этапах терапии не является гарантией того, что рецидив в дальнейшем не разовьется [5]. Детекция МОБ может производиться разными методами, которые имеют свои особенности. Например, на рисунке 1 указаны методы МПЦ и ПЦР. Метод ПЦР более чувствителен, чем МПЦ, поэтому и на рисунке 1 чувствительность МПЦ представлена как 0,01 %, а ПЦР — 0,001 %.

Чувствительность методов определения МОБ

Аналитическая чувствительность любого лабораторного метода — это наименьшее количество вещества (наименьшая концентрация), которое можно обнаружить этим методом [6]. Применительно к детекции МОБ чувствительность метода можно описать как минимальное количество опухолевых клеток, которое можно обнаруживать с помощью данного метода. МОБ-негативность не означает, что опухолевых клеток нет вообще, и достигнуто полное отсутствие опухолевых клеток у больного. МОБ-негативность означает, что в образце не найдено опухолевых клеток при указанной чувствительности метода, и что опухолевые клетки могут персистировать, но в меньшем, чем чувствительность метода количестве. Поэтому и происходит смена понятия «минимальная остаточная болезнь» на термин «измеримая остаточная болезнь». Чувствительность метода определения МОБ может быть подсчитана в относительном выражении или процентном. Например, чувствительность 10^{-4} (или 0,01 %) означает, что возможно определить наличие 1 опухолевой клетки среди 10 000 нормальных клеток. Именно такая чувствительность требуется в большинстве протоколов терапии острых лейкозов [7].

Нарастает тенденция к внедрению в практику все более чувствительных методов, которые позволяют обнаружить меньшие количества опухолевых клеток. Например, секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) и проточная цитометрия следующего поколения (next generation flow, NGF) позволяют достичь чувствительности 10^{-7} (или 0,00001 %), т. е. найти одну опухолевую клетку на 10 млн нормальных [8–10]. Такие методы требуют высокой клеточности анализируемого образца: если клеток в образце всего 100 тысяч, чувствительности 10^{-7} достичь невозможно. С этим связаны сложности определения МОБ на ранних этапах терапии, когда нередко у больных наблюдается аплазия [7]. Детекция МОБ более чувствительными методами имеет свои преимущества. Например, на рисунке 1 ПЦР как более чувствительный метод позволил обнаружить опухолевые клетки в количестве 0,0011 % у больного 3 в точке I, тогда как результат обнаружения МОБ методом МПЦ — негативный. С другой стороны, это не имеет значения, т. к. пороговым количеством опухолевых клеток, на основании которого происходит стратификация больных в этом протоколе, является 0,05 % (рис. 1). Это означает, что детекция крайне низкого количества опухолевых клеток высокочувствительным методом должна быть клинически обоснована.

Прогностическая значимость МОБ. Пороговые значения МОБ

В разных протоколах приняты разные пороговые значения МОБ в зависимости от контрольной точки исследования, а также применяемого метода (МПЦ

или ПЦР). Эти пороговые значения позволяют провести стратификацию больных на группы риска. Обычно определение МОБ для этого проводят на начальных этапах терапии (индукции или консолидации ремиссии), где в пределах одного протокола больные с быстрым клиренсом МОБ имеют более благоприятный прогноз, чем больные с медленным клиренсом и высокими значениями МОБ в контрольных точках.

Чтобы оценить влияние количественных показателей МОБ в конкретной точке протокола на частоту рецидивов, используют анализ выживаемости. По результатам такого анализа рассчитывают оптимальные пороговые значения МОБ, по которым можно выделить группы пациентов с разным риском развития рецидивов. В таблице 1 суммированы данные по пороговым значениям МОБ, полученные в разных исследованиях.

Раннее определение количественных показателей МОБ и ранняя стратификация пациентов имеют свои преимущества. В протоколе терапии ОЛЛ для детей и подростков AIEOP-BFM ALL 2000 (NCT00613457) [25] исследование МОБ проводилось на 33-й и 78-й день терапии методом ПЦР, однако экспериментально МОБ оценивалась и на 15-й день методом МПЦ у 830 больных. По результатам исследования выявлено три группы больных: с количеством МОБ на 15-й день $< 0,1$ % (42 % от всей когорты больных); с МОБ от 0,1 до 10 % (47 % больных) и более 10 % (11 % больных). Пятилетняя кумулятивная вероятность рецидива у них составила 7,5, 17,5 и 47,2 % соответственно [16].

Эти данные были учтены в последующем исследовании AIEOP-BFM ALL 2009 (EudraCT Number: 2007-004270-43) [26], в котором проводилась рандомизация больных с целью изучения корректировки терапии в зависимости и от значения МОБ в том числе. У больных, не относящихся к высокому риску, с количеством опухолевых клеток в костном мозге $< 0,1$ %, определенном на 15-й день терапии методом МПЦ, проводилась редукция дозы даунорубицина на 50 %. У больных группы высокого риска, т. е. если МОБ методом ПЦР была $> 10^{-3}$ на 33-й день и осталась позитивной на 12-й неделе, и/или если на 15-й день МОБ методом МПЦ была более 10 %, использовали терапевтическую тактику удлинения приема PEG-L-аспарагиназы [26].

Еще одним примером целесообразности раннего определения МОБ может служить исследование результатов терапии ОЛЛ у детей и подростков ALL-REZ BFM 2002 (NCT00114348) [27]. Согласно данному протоколу, больным с МОБ менее 10^{-3} в конце индукции (неделя 5), проводилась стандартная консолидация и поддерживающая терапия, а трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рекомендуется только при наличии совместимого родственного донора. Если же значение МОБ в конце индукции составляет 10^{-3} и более, то больному

Таблица 1. Пороговые значения минимальной остаточной болезни по данным разных исследований
Table 1. Minimal residual disease cut-offs reported in published sources

Протокол, авторы Protocol/authors	Метод Method	Контрольная точка Control point	Порог Cut-off	Выживаемость Survival rate
Острые лимфобластные лейкозы Acute lymphoblastic leukaemia				
AALL0232, М. J. Borowitz и соавт. [11] AALL0232, M. J. Borowitz et al. [11]	МПЦ MFC	Конец индукции (день 29) End of induction (day 29)	0,01 %	5-летняя БСВ 86 ± 1 % vs 58 ± 4 %, p < 0,0001 5-year EFS 86 ± 1 % vs. 58 ± 4 %, p < 0.0001
GMALL, N. Gökbuget и соавт. [12] GMALL, N. Gökbuget et al. [12]	ПЦР PCR	День 71 Неделя 16 Day 71 Week 16	10 ⁻⁴	Вероятность сохранения ПР день 71: 69 ± 3 % vs 42 ± 6 %, p < 0,0001, неделя 16: 74 ± 3 % vs 35 ± 6 %, p < 0,0001 Probability of CR, day 71: 69 ± 3 % vs. 42 ± 6 %, p < 0.0001, week 16: 74 ± 3 % vs. 35 ± 6 %, p < 0.0001
GRAALL, K. Beldjord и соавт. [13] GRAALL, K. Beldjord et al. [13].	ПЦР PCR	Конец индукции End of induction	10 ⁻⁴	ВРР 22,9 % vs. 60,4 % PR 22.9 % vs. 60.4 %
NILG-ALL09/00, R. Bassan и соавт. [14] NILG-ALL09/00, R. Bassan et al. [14]	ПЦР PCR	Неделя 16, неделя 22 Week 16, week 22	10 ⁻⁴	БРВ, медиана не достигнута vs 1,16 года, p = 0,001 RFS, median not reached vs. 1.16 years, p = 0.001
PETHEMA ALL-AR-03, J.M. Ribera и соавт. [15] PETHEMA ALL-AR-03, J.M. Ribera et al. [15]	МПЦ MFC	Конец индукции (неделя 5–6) и конец консолидации 3 (недели 16–18) End of induction (week 5–6) end of consolidation III (week 16–18)	0,1 % 0,05 %	НД ND
AIEOP-BFM-ALL, G. Basso и соавт. [16] AIEOP-BFM-ALL, G. Basso et al. [16]	МПЦ MFC	День 15 Day 15	0,1 % 10 %	5-летняя ВРР < 0,1 %: 7,5 %; 0,1–10 %: 17,5 %; ≥ 10 %: 47,2 % 5-year PR < 0.1 % : 7.5 %; 0.1–10 % : 17.5 %; ≥ 10 % : 47.2 %
NOPHO-92, E. Björklund и соавт. [17] NOPHO-92, E. Björklund et al. [17]	МПЦ MFC	Индукция Induction	0,01 %	НД ND
Острые миелоидные лейкозы Acute myeloid leukaemia				
J.F. San Miguel и соавт. [18] J.F. San Miguel et al. [18]	МПЦ MFC	Индукция Induction	0,01 % 0,1 % 1 %	5-летняя ВРР: > 1 % – 85 %, 0,1–1 % – 45 %; 0,01–0,1 % – 14 %; < 0,01 % – 0 % 5-year PR: > 1 % – 85 %; 0.1–1 % – 45 %; 0.01–0.1 % – 14 %; < 0.01 % – 0 %
L. Maurillo и соавт. [19] L. Maurillo et al. [19]	МПЦ MFC	Индукция Induction	0,035 %	5-летняя БРВ: ≤ 0,035 % – 50 %; > 0,035 % – 22 %; p = 0,009 5-year RFS: ≤ 0.035 % – 50 %; > 0.035 % – 22 %; p = 0.009
HOVON/SAKK AML 42A, M. Terwijn и соавт. [20] HOVON/SAKK AML 42A, M. Terwijn et al. [20]	МПЦ MFC	Индукция 2 Induction II	0,1 %	4-летняя БРВ: ≤ 0,1 % – 52 %; > 0,1 % – 23 % 4-year RFS: ≤ 0.1 % – 52 %; > 0.1 % – 23 %
DCOG ANLL97/MRC AML12, V.H. van der Velden и соавт. [21] DCOG ANLL97/MRC AML12, V.H. van der Velden et al. [21]	МПЦ MFC	Индукция Induction	0,1 % 0,5 %	3-летняя БРВ: < 0,1 % – 85 ± 8 %; 0,1–0,5 – 64 ± 10 %; > 0,5 % – 14 ± 10 % 3-year RFS: < 0.1 % – 85 ± 8 %; 0.1–0.5 % – 64 ± 10 %; > 0.5 % – 14 ± 10 %
S. Buonamici и соавт. [22] S. Buonamici et al. [22]	ПЦР PCR	На протяжении всей терапии Throughout therapy	0,12 % 0,25 %	< 0,12 % – наибольшая вероятность устойчивой ремиссии; > 0,25 % – высокая вероятность развития рецидива < 0.12 % – the greatest probability of sustained remission; > 0.25 % – high probability of relapse

Протокол, авторы Protocol/authors	Метод Method	Контрольная точка Control point	Порог Cut-off	Выживаемость Survival rate
D. Cilloni и соавт. [23] <i>D. Cilloni et al. [23]</i>	ПЦР PCR	Индукция Induction	Редукция на 2 log 2-log reduction	5-летняя ВРР: < 2 log — 75 %; ≥ 2 log — 40 % 5-year PR: <2 log — 75 %; ≥ 2 log — 40 %
Т.И. Лобанова и соавт. [24] <i>T.I. Lobanova et al. [24]</i>	МПЦ MFC	Индукция I, II Induction I, II	0,01 %	Три группы больных: достигшие < 0,01 % после индукции I, < 0,01 % после индукции II и > 0,01 % после индукции II. Двухлетняя БРВ составила 90, 48 и 32 % соответственно Three cohorts: < 0.01 % after induction I, < 0.01 % after induction II, > 0.01 % after induction II. 2-year RFS 90, 48 and 32 % respectively

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция, МПЦ — многоцветная проточная цитометрия, БСВ — бессобытийная выживаемость, ПР — полная ремиссия, ВРР — вероятность развития рецидива, БРВ — безрецидивная выживаемость, НД — нет данных или количественные данные не представлены.

Note. PCR — polymerase chain reaction, MFC — multicolour flow cytometry, EFS — event-free survival, CR — complete remission, PR — probability of relapse, RFS — relapse-free survival, ND — no data or quantitative data not provided.

выполняется ТГСК от родственного или неродственного совместимого донора. Результаты лечения по этому протоколу сравнили с данными предыдущего протокола ALL-REZ BFM P95/96 [28], в котором ТГСК проводили независимо от результатов МОБ в конце индукции. В группе больных с МОБ $\geq 10^{-3}$ вероятность бессобытийной выживаемости составила 64 % при лечении по протоколу ALL-REZ BFM 2002 и 18 % — по протоколу ALL-REZ BFM P95/96 ($p < 0,001$). Прицельное выполнение ТГСК улучшило прогноз у больных с медленной редукцией опухоли [28].

Таким образом, раннее исследование МОБ способствует ранней стратификации больных на группы риска и проведению корректировки химиотерапии. С одной стороны, если у больного произошел очень быстрый клиренс опухолевой массы (и на основании величины МОБ в контрольной точке установлен благоприятный прогноз), то возможно уменьшить дозы химиотерапевтических препаратов и тем самым снизить частоту развития неблагоприятных эффектов терапии. С другой стороны, когда скорость редукции опухолевых клеток низкая, и в контрольных точках выявляется большое количество МОБ, можно провести интенсификацию терапии, рассмотреть возможность смены препаратов или проведения ТГСК.

В протоколах терапии острых лейкозов у взрослых по результатам исследования МОБ также принимаются решения об изменении терапии, но в основном в отношении проведения ТГСК, а не коррекции терапевтических доз химиопрепаратов. В испанском исследовании PETHEMA ALL-AR-03 trial (NCT00853008) [29] кандидатами для ТГСК являются только больные, у которых высокие показатели МОБ, а не все больные, относящиеся к группе высокого риска. В протоколе GMALL 07/2003 (NCT00198991) [30] при персистенции МОБ $> 10^{-4}$ в конце консолидации решается

вопрос о ТГСК. В российском протоколе терапии Ph-негативных (Ph — Philadelphia chromosome, филадельфийская хромосома) ОЛЛ «ALL-2016» (NCT01193933) [31] сочетание начального лейкоцитоза и персистенция МОБ на 190-й день предусматривают решение вопроса о смене терапии и выполнении ТГСК.

Важным является вопрос о предтрансплантационном значении МОБ. Z. Shen и соавт. [32] провели метаанализ, включавший 21 исследование, посвященное влиянию МОБ непосредственно перед ТГСК у больных ОЛЛ. Эти исследования были опубликованы в 1998–2016 гг., а в качестве метода детекции МОБ применялись и МПЦ, и ПЦР. Анализ данных показал, что больные с МОБ-положительным статусом перед ТГСК имели более высокий риск развития рецидива, чем больные с МОБ-негативным статусом (отношение рисков (ОР) составило 3,26; $p < 0,05$), а также меньшую продолжительность безрецидивной выживаемости (ОР = 2,53; $p < 0,05$) и общей выживаемости (ОР = 1,98; $p < 0,05$).

У больных ОМЛ наблюдается такая же закономерность: при выявлении МОБ перед ТГСК вероятность рецидива значимо выше, чем в случае отсутствия МОБ [33–35]. S. A. Buckley и соавт. [36] выполнили метаанализ, включивший 19 статей о влиянии МОБ при ОМЛ перед ТГСК, опубликованных в 2005–2016 гг. По результатам анализа, выявление МОБ перед ТГСК ассоциировано с более высоким риском развития рецидива и худшей общей выживаемостью.

Таким образом, во многих протоколах предусмотрено проведение ТГСК у больных с персистирующей МОБ на определенном этапе терапии. Однако выполнение ТГСК в МОБ-положительном статусе ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, а именно — высоким риском рецидива в посттрансплантационном периоде. Поэтому проводится разработка терапевтических

тактик, позволяющих добиться МОБ-негативности с последующим проведением ТГСК. Например, в исследовании ALL-REZ BFM 2002 [27] больным с МОБ $\geq 10^{-3}$ перед ТГСК были проведены интервенционные блоки химиотерапии, и в 78 % случаев произошла редукция МОБ. Однако значимого уменьшения вероятности рецидива после ТГСК не достигнуто [37]. Более перспективным представляется применение иммунотерапии. Показана эффективность применения блинатумомаба у взрослых больных В-ОЛЛ с персистирующей МОБ ($n = 113$). Элиминация остаточных опухолевых клеток после 1-го цикла терапии была достигнута у 88 (78 %) больных, и 55 больным была проведена ТГСК. Медиана безрецидивной выживаемости для МОБ-негативных больных составила 23,6 месяца, для МОБ-позитивных — 12,5 месяца ($p = 0,002$). Авторы пришли к выводу, что такие результаты выгодно отличаются от ранее опубликованных данных для больных с МОБ-позитивным статусом или рефрактерными ОЛЛ [38].

В некоторых протоколах терапии ОЛЛ для больных детского возраста проводится анализ МОБ на очень ранних этапах терапии. У детей больных ОЛЛ с ранней МОБ-негативностью риск развития рецидива крайне низкий, поэтому длительный мониторинг МОБ на отдаленных этапах терапии, ассоциированный с инвазивной процедурой забора КМ, у них нецелесообразен. У взрослых больных ситуация иная: даже при достижении ранней МОБ-негативности риск развития рецидива довольно высок и достигает 20–30 % [4, 12, 39].

Мониторинг МОБ после достижения больным МОБ-негативности также может быть полезен в качестве предиктивного метода обнаружения развивающегося рецидива. В исследовании N. Ретмагаји и соавт. [40] с 2003 по 2014 гг. ОЛЛ диагностировали у 647 взрослых больных, среди них МОБ-негативности, которую определяли МПЦ, достигли 536 (91 %) больных. У МОБ-негативных больных был продолжен мониторинг МОБ в ПР на отдаленных этапах терапии, и у 55 из них была обнаружена МОБ, то есть выявлен МОБ-рецидив. Медиана времени до МОБ-рецидива составила 14 месяцев (разброс от 3 до 58 месяцев). У 44 (80 %) больных в дальнейшем развился морфологический рецидив. Медиана продолжительности сохранения ПР после МОБ-рецидива составила 3 месяца (разброс: < 1–33 месяца). У 49 из 55 больных с МОБ-рецидивом до развития морфологического рецидива проводилась терапия: у 16 больных продолжили поддерживающую терапию в соответствии с протоколом, у 15 больных провели интенсифицированную терапию, у 9 больных сменили терапию и включили неларабин, блинатумомаб или ритуксимаб, и у 9 больных выполнили ТГСК. При сравнении этих терапевтических подходов не было получено достоверных отличий по общей выживаемости, однако выборки больных были небольшими [40].

Основываясь на представленных данных, целесообразно проведение оценки МОБ у взрослых больных, по крайней мере ОЛЛ, через каждые 3 месяца до конца поддерживающей терапии [4, 40, 41].

Таким образом, определение МОБ интегрировано в протоколы терапии и проводится в определенные контрольные точки определенным методом. Нельзя пороговые значения МОБ, полученные на одном протоколе, автоматически переносить на другой. При разработке нового протокола или режима химиотерапии необходимо проводить проспективные исследования и определять пороговые значения и контрольные точки, а не заимствовать их из других протоколов. Методы оценки МОБ в российских протоколах терапии острых лейкозов у взрослых представлены в таблице 2.

Сопоставление количества бластных клеток, определенных разными методами

МОБ — это опухолевые клетки, которые можно обнаружить чувствительными методами у больных, у которых достигнута ПР, которая устанавливается при наличии в пунктате КМ менее 5 % бластных клеток. Тогда вызывает недоумение тот факт, что в протоколе AIEOP-BFM ALL 2000 [25] неблагоприятным прогностическим фактором явилась МОБ более 10 % в КМ на 15-й день, определенная методом МПЦ. В данном исследовании [16] сравнивались результаты МОБ с количеством бластных клеток, определенных морфологическим методом. Была показана хорошая корреляция между этими показателями, однако были и случаи несоответствия данных. С одной стороны, МОБ < 0,1 % была получена у 295 больных, при этом у 48 (16,3 %) из них количество бластных клеток было > 5 %, т. е. ПР фактически отсутствовала. С другой стороны, МОБ ≥ 10 % определялась у 76 больных, при этом у 19 (25 %) из них бластных клеток было меньше 5 %, т. е. морфологическая ремиссия была достигнута, но вероятность рецидива у них была 36,8 % [16]. Такие несоответствия данных можно объяснить:

1. Разведение КМ периферической кровью. Содержание миелокариоцитов в первой порции пунктата КМ превышает клеточность второй порции в 3 и более раза [42]. Значительная примесь крови меняет соотношение субпопуляций клеток, и доля бластных клеток не может быть точно подсчитана. Поэтому для мониторинга МОБ рекомендуется исследование первой порции КМ объемом 0,5–1 мл.

2. Неудовлетворительное качество мазков КМ, когда подсчет бластных клеток затруднен, особенно при гипоплазии КМ.

3. Интенсивное восстановление кроветворения, при котором количество бластных клеток в пунктате КМ может быть больше 5 %, а МОБ может быть очень

Таблица 2. Исследование минимальной остаточной болезни в российских протоколах терапии острых лейкозов у взрослых
Table 2. Minimal residual disease estimation in national treatment protocols for acute leukaemia in adults

Протокол Protocol	Метод Method	Контрольные точки Control points
ALL-2016 (терапия Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ за исключением лейкоза/лимфомы Беркитта) <i>ALL-2016 (therapy for T-ALL and B-ALL, excluding Burkitt's leukaemia/lymphoma)</i>	МПЦ MFC	70-й день (индукция II); 133-й день (консолидация III); 190-й день (консолидация V); <i>Day 70 (induction II); day 133 (consolidation III); day 190 (consolidation V)</i>
Ph+ALL-2012m (терапия Ph-позитивных В-ОЛЛ) <i>Ph+ALL-2012m (therapy for Ph-positive B-ALL)</i>	ПЦР по транскриптам, <i>bcr-abl</i> (p190 и/или p210) <i>Transcript PCR, bcr-abl (p190 and/or p210)</i>	70-й день (индукция II); –133-й день (консолидация II); 161-й день (перед поддерживающей терапией); периодический мониторинг каждые 3 месяца; перед ТГСК <i>Day 70 (induction II); day –133 (consolidation II); day 161 (prior to maintenance therapy); monitoring every 3 months; prior to HSCT</i>
Универсальный протокол 7+3, ОМЛ-2017 (терапия ОМЛ) <i>Universal protocol "7+3", AML-2017 (AML therapy)</i>	ПЦР / PCR, <i>RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, NP1</i> <i>PCR, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, NPM1</i>	после курса № 1; после курса № 2; перед ТГСК <i>After course 1; after course 2; prior to HSCT</i>
	МПЦ MFC	
mAIDA, ATRA-ATO-CT (терапия ОПЛ) <i>(APL therapy)</i>	ПЦР / PCR, <i>PML-RARα</i>	После каждого курса, мониторинг через каждые 3–6 месяцев в течение поддерживающей терапии <i>After each course; monitoring every 3–6 months of maintenance therapy</i>

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, МПЦ — многоцветная проточная цитометрия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

Note. ALL — acute lymphoblastic leukaemia, MFC — multicolour flow cytometry, PCR — polymerase chain reaction, HSCT — haematopoietic stem cell transplantation, AML — acute myeloid leukaemia, APL — acute promyelocytic leukaemia.

низкой или не определяться вообще. В этом случае бластные клетки, которые определяются морфологически, вероятнее всего являются нормальными гемопоэтическими предшественниками, а не опухолевыми клетками.

Детекция МОБ методом ПЦР и методом МПЦ показала большую прогностическую значимость во многих протоколах терапии острых лейкозов. Однако в рамках одного протокола обычно используют только один из этих методов. Несмотря на это, имеются данные, сравнивающие результаты МОБ, полученные одновременно разными методами. При сравнении оценки МОБ методом ПЦР и методом МПЦ обычно получают высокую сопоставимость данных (около 90 %). Лишь в небольшой группе больных положительный результат МОБ был получен только одним методом. Объяснения данного явления могут быть сведены к следующим причинам:

1) Различия в чувствительности методов. ПЦР обычно более чувствителен, чем МПЦ.

2) Некоторые опухолевые клетки проходят стадию апоптоза, при этом, так как они содержат ДНК, результат ПЦР будет положительным, а метод МПЦ, исключая их из анализа, дает отрицательный результат;

3) Смена иммунофенотипа приводит к отрицательным результатам МПЦ при положительных данных ПЦР;

4) Подбор пациент-специфичных праймеров к минорной опухолевой субпопуляции, которая элиминируется в ходе терапии, приводит к отрицательным результатам ПЦР и положительным — МПЦ [43, 44].

Несоответствия результатов можно получить и между двумя вариантами мониторинга МОБ методом ПЦР. В исследовании L. Novorkova и соавт. [45] изучали МОБ у детей с Ph+ ОЛЛ тремя методами: ПЦР с пациент-специфичными праймерами к химерному гену *BCR-ABL1* (то есть мониторируют уровень ДНК, а не РНК), к перестройкам генов иммуноглобулина/Т-клеточного рецептора (ИГ/ТКР) и к делеции гена *IKZF1*. Была отмечена хорошая корреляция между этими тремя методами у большинства больных, однако у более 20 % больных количество химерного гена *BCR-ABL1* значительно (> 1 log) превышало количество перестроенных генов ИГ/ТКР и гена *IKZF1* с делецией. Авторами [45] была проведена сортировка клеточных субпопуляций и оценена частота выявления гена *BCR-ABL1* в них с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ*. Оказалось, что у больных с несоответствующими результатами ПЦР *BCR-ABL1* определялся также в зрелых В- и Т-лимфоцитах и миелоидных

клетках [45]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [46–48].

В исследовании Н. Inaba и соавт. [49] в рамках протокола AML02 (NCT00136084) [50] было получено, что практически все (308 из 311) ПЦР-негативные образцы также были МПЦ-негативны. Однако только 19 из 197 (9,6 %) ПЦР-позитивных по *RUNX1-RUNX1T1* и *CBFB-MYH11* образцов были МПЦ-позитивны. В данном исследовании только данные МПЦ имели прогностическую значимость после курсов индукции 1 и 2, тогда как результаты ПЦР такого значения не имели [49].

Литература

1. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J. et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
2. Pui C.H., Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2000; 14(5): 783–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401780.
3. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018; 131(12): 1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
4. Brüggemann M., Raff T., Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood.* 2012; 120(23): 4470–81. DOI: 10.1182/blood-2012-06-379040.
5. 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.
6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 800.
7. Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017; 2017(1): 13–21. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.13.
8. Ravandi F., Jorgensen J.L., Thomas D.A. et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood.* 2013; 122(7): 1214–21. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466482.
9. Zhou Y., Slack R., Jorgensen J.L. et al. The effect of peritransplant minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2014; 14(4): 319–26. DOI: 10.1016/j.clml.2014.01.002.
10. Sanoja-Flores L., Paiva B., Flores-Montero J.A. et al. Next generation flow (NGF): a high sensitive technique to detect circulating peripheral blood (PB) clonal plasma cells (cPC) in patients with newly diagnosed of plasma cell neoplasms (PCN). *Blood.* 2015; 126(23): 4180. DOI: 10.1182/blood.V126.23.4180.4180.
11. Borowitz M.J., Pullen D.J., Shuster J.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia.* 2003; 17(8): 1566–72. DOI: 10.1038/sj.leu.2403001.
12. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for

Таким образом, определение МОБ при острых лейкозах стало обязательным направлением научно-клинических исследований. Количественные значения МОБ используют для стратификации больных на группы риска по глубине ответа на терапию и прогнозирования развития рецидива. Несмотря на многочисленные исследования МОБ, необходимо учитывать, что пороговые значения МОБ, определяющие различные прогностические группы больных, применимы только в рамках того протокола, в котором они были получены.

References

1. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J. et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
2. Pui C.H., Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2000; 14(5): 783–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401780.
3. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018; 131(12): 1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
4. Brüggemann M., Raff T., Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood.* 2012; 120(23): 4470–81. DOI: 10.1182/blood-2012-06-379040.
5. 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.
6. Kishkun A.A. Laboratory diagnostic guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 800 (In Russian).
7. Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017; 2017(1): 13–21. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.13.
8. Ravandi F., Jorgensen J.L., Thomas D.A. et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood.* 2013; 122(7): 1214–21. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466482.
9. Zhou Y., Slack R., Jorgensen J.L. et al. The effect of peritransplant minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2014; 14(4): 319–26. DOI: 10.1016/j.clml.2014.01.002.
10. Sanoja-Flores L., Paiva B., Flores-Montero J.A. et al. Next generation flow (NGF): a high sensitive technique to detect circulating peripheral blood (PB) clonal plasma cells (cPC) in patients with newly diagnosed of plasma cell neoplasms (PCN). *Blood.* 2015; 126(23): 4180. DOI: 10.1182/blood.V126.23.4180.4180.
11. Borowitz M.J., Pullen D.J., Shuster J.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia.* 2003; 17(8): 1566–72. DOI: 10.1038/sj.leu.2403001.
12. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for

- stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012; 120(9): 1868–76. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377713.
13. 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.
14. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 113(18): 4153–62. DOI: 10.1182/blood-2008-11-185132.
15. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 1595–1604. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2425.
16. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G. et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5168–74. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8934.
17. Björklund E., Mazur J., Söderhäll S., Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2003; 17(1): 138–48. DOI: 10.1038/sj.leu.2402736.
18. San Miguel J.F., Vidriales M.B., López-Berges C. et al. Early immunophenotypic evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood*. 2001; 98(6): 1746–51. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1746
19. Maurillo L., Buccisano F., Del Principe M.I. et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30): 4944–51. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9814.
20. Terwijn M., van Putten W.L.J., Kelder A. et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3889–97. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628.
21. van der Velden V.H.J., van der Sluijs-Geling A., Gibson B.E.S. et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia*. 2010; 24(9): 1599–1606. DOI: 10.1038/leu.2010.153.
22. Buonamici S., Ottaviani E., Testoni N. et al. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. *Blood*. 2002; 99(2): 443–9. DOI: 10.1182/blood.v99.2.443.
23. Cilloni D., Renneville A., Hermitte F. et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5195–201. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4865.
24. Lobanova T., Parovichnikova E., Galtseva I. et al. Negative minimal residual disease status by multicolour flow cytometry after 1st course is the most predictive factor for AML patients. *HemaSphere*. 2019; 3: 477. DOI: 10.1097/O1.hs9.0000562516.06403.b0.
25. Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (AIEOP LLA 2000). *ClinicalTrials.gov* (database of privately and publicly funded clinical studies), 2008: <https://clinicaltrials.gov/>.
- stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012; 120(9): 1868–76. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377713.
13. 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.
14. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 113(18): 4153–62. DOI: 10.1182/blood-2008-11-185132.
15. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 1595–1604. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2425.
16. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G. et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5168–74. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8934.
17. Björklund E., Mazur J., Söderhäll S., Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2003; 17(1): 138–48. DOI: 10.1038/sj.leu.2402736.
18. San Miguel J.F., Vidriales M.B., López-Berges C. et al. Early immunophenotypic evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood*. 2001; 98(6): 1746–51. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1746
19. Maurillo L., Buccisano F., Del Principe M.I. et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30): 4944–51. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9814.
20. Terwijn M., van Putten W.L.J., Kelder A. et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3889–97. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628.
21. van der Velden V.H.J., van der Sluijs-Geling A., Gibson B.E.S. et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia*. 2010; 24(9): 1599–1606. DOI: 10.1038/leu.2010.153.
22. Buonamici S., Ottaviani E., Testoni N. et al. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. *Blood*. 2002; 99(2): 443–9. DOI: 10.1182/blood.v99.2.443.
23. Cilloni D., Renneville A., Hermitte F. et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5195–201. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4865.
24. Lobanova T., Parovichnikova E., Galtseva I. et al. Negative minimal residual disease status by multicolour flow cytometry after 1st course is the most predictive factor for AML patients. *HemaSphere*. 2019; 3: 477. DOI: 10.1097/O1.hs9.0000562516.06403.b0.
25. Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (AIEOP LLA 2000). *ClinicalTrials.gov* (database of privately and publicly funded clinical studies), 2008: <https://clinicaltrials.gov/>.

26. Clinical trials AIEOP-BFM ALL 2009 (2007-004270-43). EU Clinical Trials Register, 2010: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.
27. ALL-REZ BFM 2002: Multi-Center Study for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2008: <https://clinicaltrials.gov/>
28. 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 P95/96. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1346–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
29. Treatment of High Risk Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (LAL-AR/2003). ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2009: <https://clinicaltrials.gov/>.
30. German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (07/2003). ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2005: <https://clinicaltrials.gov/>.
31. Multicenter Clinical Trial for Adult Ph-negative ALL. Non-intensive But Non-interruptive Treatment. ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2010: <https://clinicaltrials.gov/>.
32. Shen Z., Gu X., Mao W. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18(1). DOI: 10.1186/s12885-018-4670-5.
33. Leung W., Pui C.H., Coustan-Smith E. et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*. 2012; 120(2): 468–72. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813.
34. Norkin M., Katragadda L., Zou F. et al. Minimal residual disease by either flow cytometry or cytogenetics prior to an allogeneic hematopoietic stem cell transplant is associated with poor outcome in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017; 7(12): 634. DOI: 10.1038/s41408-017-0007-x.
35. Anthias C., Dignan F.L., Morilla R. et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(5): 679–83. DOI: 10.1038/bmt.2014.9.
36. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M. et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017; 102(5): 865–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343.
37. Eckert C., Chen-Santel C., Peters C. et al. Interventional intensification of chemotherapy prior to hematopoietic stem cell transplantation reduces residual leukemia but does not improve survival in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 124(21): 61. DOI: 10.1182/blood.v124.21.61.61.
38. Gökbüget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018; 131(14): 1522–31. DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322.
39. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 107(3): 1116–23. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2708.
40. Pemmaraju N., Kantarjian H., Jorgensen J.L. et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol*. 2017; 92(3): 279–85. DOI: 10.1002/ajh.24629.
41. Raff T., Gökbüget N., Lüschen S. et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after main-
26. Clinical trials AIEOP-BFM ALL 2009 (2007-004270-43). EU Clinical Trials Register, 2010: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.
27. ALL-REZ BFM 2002: Multi-Center Study for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2008: <https://clinicaltrials.gov/>
28. 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 P95/96. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1346–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
29. Treatment of High Risk Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (LAL-AR/2003). ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2009: <https://clinicaltrials.gov/>.
30. German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (07/2003). ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2005: <https://clinicaltrials.gov/>.
31. Multicenter Clinical Trial for Adult Ph-negative ALL. Non-intensive But Non-interruptive Treatment. ClinicalTrials.gov (database of privately and publicly funded clinical studies), 2010: <https://clinicaltrials.gov/>.
32. Shen Z., Gu X., Mao W. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18(1). DOI: 10.1186/s12885-018-4670-5.
33. Leung W., Pui C.H., Coustan-Smith E. et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*. 2012; 120(2): 468–72. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813.
34. Norkin M., Katragadda L., Zou F. et al. Minimal residual disease by either flow cytometry or cytogenetics prior to an allogeneic hematopoietic stem cell transplant is associated with poor outcome in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017; 7(12): 634. DOI: 10.1038/s41408-017-0007-x.
35. Anthias C., Dignan F.L., Morilla R. et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(5): 679–83. DOI: 10.1038/bmt.2014.9.
36. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M. et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017; 102(5): 865–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343.
37. Eckert C., Chen-Santel C., Peters C. et al. Interventional intensification of chemotherapy prior to hematopoietic stem cell transplantation reduces residual leukemia but does not improve survival in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 124(21): 61. DOI: 10.1182/blood.v124.21.61.61.
38. Gökbüget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018; 131(14): 1522–31. DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322.
39. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 107(3): 1116–23. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2708.
40. Pemmaraju N., Kantarjian H., Jorgensen J.L. et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol*. 2017; 92(3): 279–85. DOI: 10.1002/ajh.24629.
41. Raff T., Gökbüget N., Lüschen S. et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after main-

- tenance treatment: Data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007; 109(3): 910–5. DOI: 10.1182/blood-2006-07-037093.
42. Drovkov M., Popova N., Davydova Y. et al. Preanalytical phase in flow cytometric evaluation of bone marrow. *ESCCA 2017 Abstract book*:112.
43. Neale G.A.M., Coustan-Smith E., Stow P. et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004; 18(5): 934–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403348.
44. Thörn I., Forestier E., Botling J. et al. Minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish multi-centre study comparing real-time polymerase chain reaction and multicolour flow cytometry. *Br J Haematol*. 2011; 152(6): 743–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08456.x.
45. Hovorkova L., Zaliova M., Venn N.C. et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017; 129(20): 2771–81. DOI: 10.1182/blood-2016-11-749978.
46. Nagel I., Bartels M., Duell J. et al. Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mechanism of resistance to blinatumomab therapy. *Blood*. 2017; 130(18): 2027–31. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782888.
47. Cazzaniga G., de Lorenzo P., Alten J. et al. Predictive value of minimal residual disease in philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica*. 2018; 103(1): 107–15. DOI: 10.3324/haematol.2017.176917.
48. Schenk T.M., Keyhani A., Bottcher S. et al. Multilineage involvement of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(5): 666–74. DOI: 10.1038/sj.leu.2400986.
49. Inaba H., Coustan-Smith E., Cao X. et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30(29): 3625–32. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5323.
50. Treatment of Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia. *ClinicalTrials.gov* (database of privately and publicly funded clinical studies), 2005: <https://clinicaltrials.gov/>.

Информация об авторах

Гальцева Ирина Владимировна*, кандидат медицинских наук, заведующая научно-клинической лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Давыдова Юлия Олеговна, врач клинической лабораторной диагностики научно-клинической лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: davydova.y@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Information about the authors

Irina V. Galtseva*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Research Center for Hematology,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Yulia O. Davydova, Physician (clinical diagnostics), Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Research Center for Hematology,
e-mail: davydova.y@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hemoblastoses, Hematopoietic Depressions and BMT, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.02.2020

Принята в печать: 27.10.2020

*** Corresponding author**

Received 01 Feb 2020

Accepted 27 Oct 2020

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чеботарева Н. В.^{*}, Бернс А. С., Лебедева М. В., Моисеев С. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы и тромбоемболии являются частыми осложнениями у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с нефротическим синдромом (НС), несмотря на применение антикоагулянтной терапии. В связи с этим вопросы оценки риска тромбозов и профилактики тромботических осложнений при НС сохраняют актуальность до настоящего времени.

Цель — представить данные о частоте и локализации тромбоемболических осложнений у больных ХГН с НС, а также рассмотреть подходы к оценке риска и профилактике этих осложнений.

Основные сведения. Рассмотрены основные предикторы риска венозных тромбозов у больных с НС, такие как низкая сывороточная концентрация альбумина, высокая плазменная концентрация D-димера, возраст старше 60 лет, гиповолемические состояния. Риск развития артериальных тромбозов определяется общепопуляционными факторами: возрастом, полом, курением, наличием сахарного диабета и артериальной гипертензии. Основной локализацией венозных тромбозов, которые могут протекать бессимптомно, являются глубокие вены нижних конечностей, почечные вены и ветви легочной артерии. Среди морфологических форм ХГН, протекающих с НС, к группе высокого риска относятся мембранозная нефропатия и мембранопролиферативный ХГН. Освещены вопросы оценки риска тромботических осложнений, их профилактики и лечения.

Ключевые слова: нефротический синдром, тромботические осложнения, ТЭЛА, мембранозная нефропатия, хронический гломерулонефрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Бернс А.С., Лебедева М.В., Моисеев С.В. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 473–482. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>

CLINICAL IMPACT OF PLASMA HAEMOSTASIS DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

Chebotareva N. V., Berns A. S., Lebedeva M. V., Moiseev S. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Thrombosis and thromboembolism are frequent complications in chronic glomerulonephritis (CGN) with nephrotic syndrome (NS), despite the use of anticoagulant therapy. Therefore, the questions of thrombosis risk assessment and thrombotic complication prevention in NS are still relevant.

Aim. Description of the frequency and localisation of thromboembolic complications in CGN-NS patients and a review of approaches to their risk assessment and prevention.

Main findings. The main risk predictors of venous thrombosis in NS are considered, including low serum albumin, high plasma D-dimer, age over 60 and hypovolemic conditions. The risk of arterial thrombosis is determined by general population factors: age, gender, smoking, diabetes mellitus and arterial hypertension. Venous thrombosis may be asymptomatic and mainly occurs in deep lower limb veins, renal veins and branches of pulmonary artery. Among the NS-associated CGN morphotypes of high risk are membranous nephropathy and membranoproliferative CGN. Issues in the thrombotic complication risk assessment, prevention and treatment are highlighted.

Keywords: nephrotic syndrome, thrombotic complications, pulmonary embolism, membranous nephropathy, chronic glomerulonephritis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Chebotareva N.V., Berns A.S., Lebedeva M.V., Moiseev S.V. Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 473–482 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>

Введение

Тромбозы и тромбоемболии являются одними из наиболее серьезных осложнений нефротического синдрома (НС). Связь тромбозов почечных вен с НС была установлена еще в 1840 г. [1]. До появления иммуносупрессивной терапии, в условиях персистирования НС, тромбоемболия являлась одной из частых причин смерти больных. Однако и после начала применения антикоагулянтных препаратов тромбозы и эмболии остаются частыми осложнениями НС и возникают в 20–52 % случаев [1–6]. В связи с этим вопросы терапии и профилактики тромботических осложнений, способы оценки риска тромбозов и кровотечений у больных с НС сохраняют актуальность до настоящего времени.

Цель обзора — представить данные литературы о частоте и локализации тромбоемболических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с НС, а также рассмотреть подходы к оценке риска и профилактике этих осложнений.

Проявления, локализация тромбозов

Наиболее часто при НС развиваются тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) (у 38 %), тромбозы глубоких вен нижних конечностей (у 34 %) и тромбозы почечных вен (25–30 %). Реже тромбозы локализуются в системе вен портальной системы, венозных синусах головного мозга, внутренней яремной вене и нижней полой вене [7]. По данным L. J. Zhang и соавт. [8], частота веноз-

анализа S-J. Li и соавт. [23] заключили, что гемоконцентрация, оцениваемая по гематокриту, наряду с рецидивирующим течением НС и повышением концентрации D-димера, является предиктором венозного тромбоза у больных ФСГС с НС.

Артериальные тромбозы при НС

Риск возникновения артериальных тромбозов повышен у больных с НС. В. К. Mahmoodi и соавт. [7] диагностировали тромбозы артериальных сосудов у 42 (14 %) из 298 больных ХГН и диабетической нефропатией с НС. Инфаркт миокарда развился у 44 % больных с НС, с меньшей частотой (у 11–14 %) отмечались нестабильная стенокардия, тромбозы периферических артерий и острое нарушение мозгового кровообращения. Описаны тромбозы брыжеечной, подмышечной, бедренной, сонной, церебральной и почечных артерий [25]. В отличие от венозного тромбообразования предикторами артериальных тромбозов, помимо НС, являются общепопуляционные факторы — возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и снижение скорости клубочковой фильтрации. Риск артериальных тромбозов при НС, по-видимому, обусловлен другими патогенетическими механизмами, в первую очередь активацией тромбоцитов. Некоторые авторы предполагают возможность назначения аспирина для предотвращения тромбозов при МН, особенно у больных с высоким риском артериальных тромбозов [26]. Поэтому при отсутствии строгих показаний к назначению антикоагулянтов у больных с НС с риском артериальных тромбозов целесообразно применение малых доз аспирина. Кроме того, наличие антифосфолипидного синдрома и выявление полиморфизмов генов тромбофилий (мутация фактора V Leiden, мутации генов протромбина, α -, β - и γ -цепей фибриногена, гена *PAI-1*, дефициты АТ, протеинов С, S, метилентетрагидрофолат-редуктазы) являются дополнительными факторами риска тромботических осложнений и ухудшения функции почек у больных ХГН [27–29].

Механизмы гиперкоагуляции при НС

Среди механизмов гиперкоагуляции и развития тромбозов при НС обсуждаются выведение с мочой низкомолекулярных антикоагулянтных факторов, в первую очередь антитромбина III и плазминогена, активация плазменного звена гемостаза и подавление фибринолиза [6, 30]. Массивная неселективная протеинурия может привести также к потере фибринолитических белков, протеина S и плазмина, что усугубляет прокоагулянтное состояние. К дополнительным механизмам тромбообразования относят повышение концентраций в плазме прокоагулянтных молекул — фибриногена и высокомолекулярных факторов V и VIII [9]. Концентрация фибриногена плазмы, который усиливает активность тромбоцитов и агрегацию эритроци-

тов, увеличивается у больных с НС. Кроме того, в этой группе больных выявляется более высокая активность фактора VII и концентрация α -2-макроглобулина, которые способствуют тромбообразованию [31].

У больных с НС в рамках МН отмечено 6-кратное увеличение ингибитора активатора плазминогена, что сопровождалось подавлением фибринолитической активности плазмы [32].

Может увеличиваться содержание в крови других факторов коагуляционного каскада и одновременно компенсаторно повышаться синтез белков в печени. Например, концентрация D-димера в сыворотке крови умеренно повышается при НС даже при отсутствии клинических проявлений тромбоза [33, 34]. Кроме того, показано, что при НС с мочой может теряться активная свободная форма протеина S по сравнению с неактивной формой. Поэтому даже при нормальной концентрации протеина S в крови может развиваться гиперкоагуляция за счет уменьшения содержания в крови активной формы.

У больных с НС отмечается активация тромбоцитарного звена гемостаза, в частности адгезии тромбоцитов способствует повышение синтеза тромбосана А2. Дополнительные механизмы активации тромбоцитов включают гиперхолестеринемию и повышение активности фактора Виллебранда [31, 35].

Таким образом, уменьшение сывороточной концентрации альбумина и увеличение содержания высокомолекулярных белков приводят к дисбалансу прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев свертывания крови, способствуя высокому риску тромбообразования у больных с НС [6, 36].

Лабораторные маркеры гиперкоагуляции при НС

У больных с НС показатели протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, плазменная активность протеина С и количество тромбоцитов, как правило, остаются в пределах нормы [37]. В то же время отмечается уменьшение плазменной активности протеина S, антитромбина III, и сывороточной концентрации альбумина вследствие потери их с мочой. Концентрация фибриногена плазмы у больных с НС значительно повышена. Однако ни один из вышеперечисленных факторов не являлся предиктором тромботических осложнений [38]. Т.-У. Chen и соавт. [39] регистрировали при НС увеличение концентраций фибринопептида А, фрагментов протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса, но изменения этих показателей не ассоциировались с возникновением тромбозов. Концентрация D-димера плазмы повышается при НС при отсутствии тромбозов и коррелирует с величиной протеинурии и концентрацией сывороточного альбумина. В исследовании D. J. Sexton и соавт. [33] повышенная концентрация D-димера в плазме не являлась предиктором тромбозов у больных с НС в течение 2 лет наблюде-

ния, в то время как в другом исследовании [23] у больных ФСГС с тяжелым НС повышенная концентрация D-димера была ассоциирована с риском возникновения тромботических осложнений.

Лечение

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [40], всем больным МН и уменьшением сывороточной концентрации альбумина менее 2,5 г/дл следует назначить профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином, целью которой является достижение международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0. Перед приемом варфарина рекомендован короткий курс гепаринотерапии нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

В случае возникновения венозных тромбозов при НС лечение проводят согласно рекомендациям по ведению венозных тромбозов соответствующей локализации, при этом предлагается использовать полную дозу антикоагулянтов. Дозы корректируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [40]. В настоящее время отсутствуют крупные многоцентровые исследования, посвященные сравнению антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики тромботических осложнений НС. В проспективном пилотном исследовании больных с НС терапия НМГ (эноксапарином) в дозе 40 мг/сут была безопасна и эффективна для предотвращения тромбозов у 55 больных с НС [41]. В ретроспективном анализе больные с концентрацией альбумина менее 2,0 г/дл получали профилактическую терапию эноксапарином 20 мг/сут, при длительности гипоальбуминемии более 3 месяцев их переводили на терапию малыми дозами варфарина с целью поддержания МНО в интервале от 1,5 до 2,5, а больные с концентрацией альбумина сыворотки 2,0–3,0 г/дл получали аспирин в дозе 75 мг/сут. Не было отмечено тромботических осложнений в первые недели терапии, в связи с чем авторы сделали заключение об эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений у больных НС [42].

Проблема антикоагулянтной терапии при НС решена не до конца [15]. Обсуждается возможность развития резистентности к терапии гепаринами вследствие потери с мочой антитромбина III у больных с НС. В этом случае прямые пероральные антикоагулянты могут иметь преимущества у этой категории больных. Однако вопрос о возможности назначения прямых пероральных антикоагулянтов — ингибиторов тромбина и фактора Ха — остается открытым [34]. Эффективность применения этих препаратов для лечения тромбоза при НС, в основном у больных МН, была продемонстрирована лишь в единичных клинических наблюдениях [43–45]. Предполагается, что примене-

ние прямых пероральных антикоагулянтов, ингибиторов фактора Ха или ингибиторов тромбина, может оказаться более эффективным, чем назначение НМГ у больных с НС с низкой плазменной активностью антитромбина III. Однако эффективность и безопасность применения этих препаратов у больных с НС остается непредсказуемой. Содержание фактора Ха в крови больных с НС может варьировать от нормального до повышенного или даже уменьшаться у больных с НС [19]. Плазменная активность антитромбина III у больных с НС также не всегда снижена. Кроме того, потеря с мочой некоторых регуляторных компонентов гемостаза может сопровождаться риском кровотечений [34].

Опубликовано лишь одно рандомизированное пилотное исследование [46], в котором сравнили эффективность ривароксабана в дозе 30 мг/сут и дальтепарина по 5000 МЕ 2 раза в день подкожно для лечения венозных тромбозов у больных с НС и уменьшением плазменной активности антитромбина III менее 70 %. При наблюдении в течение 4 недель объем и степень реканализации тромбов были сопоставимыми в обеих группах. Увеличение плазменной активности антитромбина III в обеих группах в динамике, по-видимому, было связано с достижением ремиссии ХГН и уменьшением выраженности протеинурии в результате патогенетической терапии. Среди побочных эффектов отмечен только один случай кровоизлияния в подслизистый слой кишечной стенки в группе ривароксабана, серьезных кровотечений не было ни в одной из групп. Однако малое число обследованных больных (8 больных с НС и 8 человек в группе контроля) не позволяет сделать выводы и рекомендовать прямые пероральные антикоагулянтные препараты для широкого применения у больных с НС.

Более того, применение антикоагулянтов может сопровождаться риском острого почечного повреждения или прогрессии хронической болезни почек (ХБП), что обусловлено возникновением кровоизлияний в клубочки почек и обструкции канальцев эритроцитарными цилиндрами [47]. В исследовании S. Brodsky и соавт. [48] при увеличении МНО более 3,0 частота нефропатии, ассоциированной с варфарином, составила 33,0 % у больных с ХБП и 16,5 % — у больных без ХБП.

Назначение антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбозов у больных с НС должно рассматриваться с учетом риска кровотечений (шкалы ATRIA или HAS-BLED) [49, 50]. Подходы к профилактическому назначению антикоагулянтов представлены на рис. 1. Они определяются морфологическим вариантом нефрита и концентрацией альбумина сыворотки крови. К дополнительным факторам риска развития тромбозов относятся длительный постельный режим, ожирение, семейный анамнез тромбозов

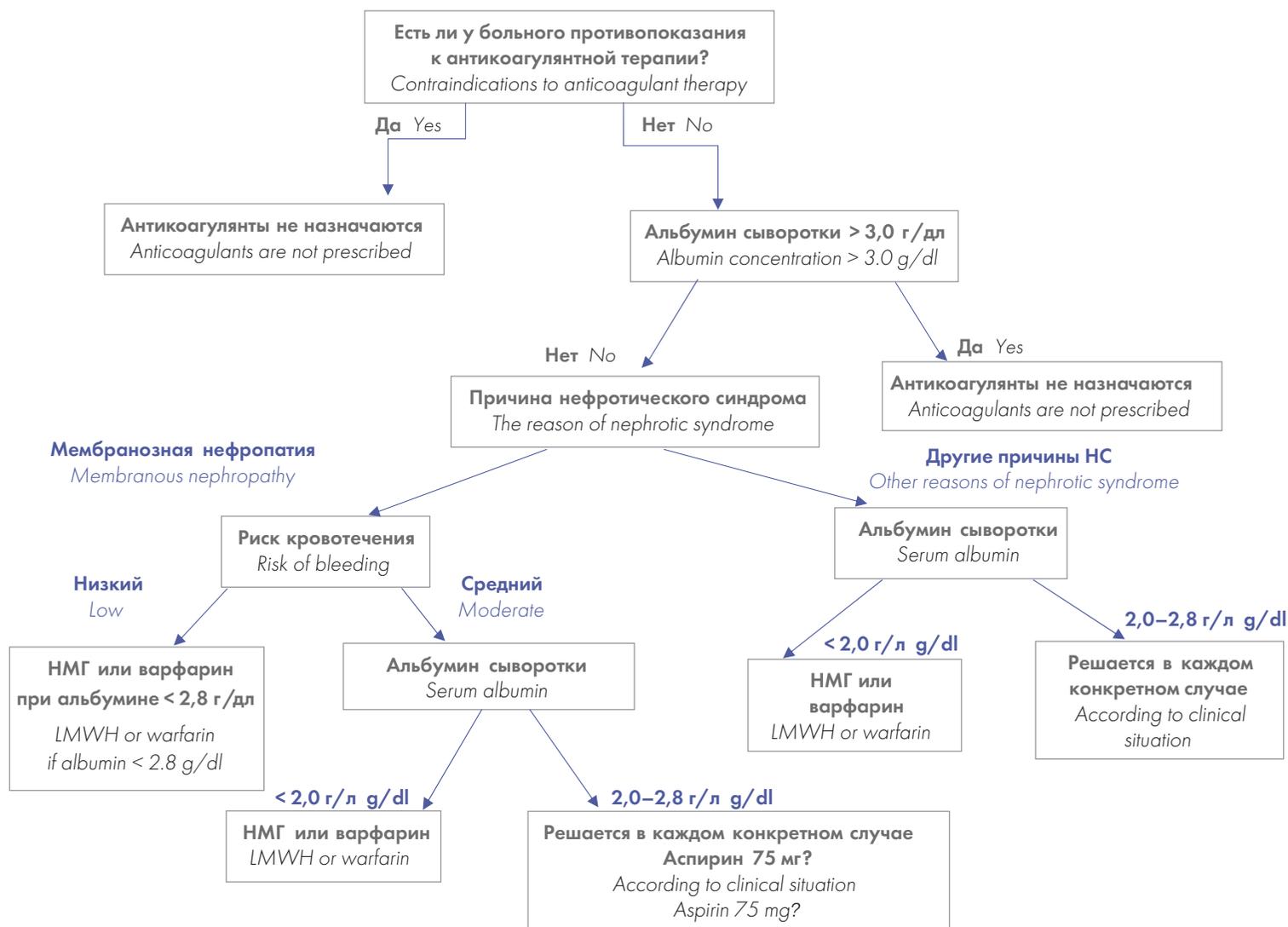


Рисунок 1. Алгоритм назначения профилактической антикоагулянтной терапии у больных НС.

Figure 1. Prescription algorithm for preventive anticoagulant therapy in NS patients.

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Note. LMWH — low-molecular-weight heparin.

(генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром), оперативные вмешательства в недавнем прошлом (гинекологические, на брюшной полости, ортопедические), дегидратация, лечение высокими дозами глюкокортикостероидов, беременность.

Продолжительность антикоагулянтной терапии, в том числе для профилактики тромботических осложнений НС, в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях точно не определена. Однако, по мнению экспертов, лечение тромбозов, а также профилактику тромботических осложнений у больных НС следует проводить до купирования НС или до достижения концентрации альбумина сыворотки 3,0 г/дл и более [31]. Назначение антикоагулянтных препаратов с прямым действием (апиксабан, ривароксабан) при НС можно обсуждать, если больной отка-

зывается от длительных инъекций НМГ, не удается достигнуть целевого МНО при назначении варфарина, либо прямой антикоагулянтный препарат был назначен больному ранее.

Таким образом, НС сопровождается высоким риском тромботических осложнений, главным образом венозных. Основными факторами риска венозных тромбозов являются морфологический вариант нефропатии и концентрация альбумина сыворотки крови, в то время как риск артериальных тромбозов определяется также и общепопуляционными факторами — возрастом, полом, курением, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и распространенного атеросклероза. Антикоагулянтная терапия у больных с НС проводится на основании оценки риска тромботических осложнений и кровотечений.

Литература

1. Zumberg M., Kitchens C.S. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.
2. Bellomo R., Atkins R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993; 63: 249–54. DOI: 10.1159/000187205.
3. Orth S.R., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1202–11. DOI: 10.1056/NEJM199804233381707.
4. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 271–80. DOI: 10.1055/s-2007-996100.
5. Llach F., Koffler A., Finck E., Massry S.G. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 333–6.
6. Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006; 118: 397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030.
7. Mahmoodi B.K., Kate M.K., Waanders F. et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008; 117(2): 224–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951.
8. Zhang L.J., Zang Z., Li S.J. et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: Prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014; 273(3): 897–906. DOI: 10.1148/radiol.14140121.
9. Lionaki S., Derebail V.K., Susan L., Hogan S.L. et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 43–51. DOI: 10.2215/CJN.04250511.
10. Forero F.V., Prugue N.G., Morales N.R. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol*. 1988; 8(6): 457–62. DOI: 10.1159/000167654.
11. Изотова А.В., Арьев А.Л., Ракитянская И.А. Тромбоз почечных вен как осложнение нефротического синдрома (клинико-морфологический анализ 24 пациентов с мембранозной нефропатией). *Нефрология*. 2000; 4(2): 110.
12. Wagoner R.D., Stanson A.W., Holley K.E., Winter C.S. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int*. 1983; 23: 368–74. DOI: 10.1038/ki.1983.28.
13. Rankin A.J., McQuarrie E.P., Fox J.G. et al. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome—is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017; 135: 39–45. DOI: 10.1159/000448628.
14. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; 81: 190–5. DOI: 10.1038/ki.2011.312.
15. Glasscock R.G. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2221–5. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111300>.
16. Maas R.J., Deegens J.K., Beukhof J.R. et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(5): 637. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032.
17. Gyamlani G., Miklos Z., Molnar M.Z. et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1): 157–64. DOI: 10.1093/ndt/gfw227.
18. Kerlin B.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 989–97. DOI: 10.1007/s00467-013-2525-5.
19. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011.

References

1. Zumberg M., Kitchens C.S. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.
2. Bellomo R., Atkins R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993; 63: 249–54. DOI: 10.1159/000187205.
3. Orth S.R., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1202–11. DOI: 10.1056/NEJM199804233381707.
4. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 271–80. DOI: 10.1055/s-2007-996100.
5. Llach F., Koffler A., Finck E., Massry S.G. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 333–6.
6. Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006; 118: 397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030.
7. Mahmoodi B.K., Kate M.K., Waanders F. et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008; 117(2): 224–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951.
8. Zhang L.J., Zang Z., Li S.J. et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: Prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014; 273(3): 897–906. DOI: 10.1148/radiol.14140121.
9. Lionaki S., Derebail V.K., Susan L., Hogan S.L. et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 43–51. DOI: 10.2215/CJN.04250511.
10. Forero F.V., Prugue N.G., Morales N.R. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol*. 1988; 8(6): 457–62. DOI: 10.1159/000167654.
11. Izotova A.V., Arev A.L., Rakityanskaya I.A. Renal veins thrombosis as a complication of nephrotic syndrome (clinical and histological analysis of 24 patients with membranous nephropathy). *Nefrologiya*. 2000; 4(2): 110 (In Russian).
12. Wagoner R.D., Stanson A.W., Holley K.E., Winter C.S. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int*. 1983; 23: 368–74. DOI: 10.1038/ki.1983.28.
13. Rankin A.J., McQuarrie E.P., Fox J.G. et al. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome—is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017; 135: 39–45. DOI: 10.1159/000448628.
14. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; 81: 190–5. DOI: 10.1038/ki.2011.312.
15. Glasscock R.G. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2221–5. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111300>.
16. Maas R.J., Deegens J.K., Beukhof J.R. et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(5): 637. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032.
17. Gyamlani G., Miklos Z., Molnar M.Z. et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1): 157–64. DOI: 10.1093/ndt/gfw227.
18. Kerlin B.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 989–97. DOI: 10.1007/s00467-013-2525-5.
19. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011.

20. Cherng S.C., Huang W.S., Wang Y.F. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000; 25(3): 167. DOI: 10.1097/00003072-200003000-00001.
21. Kuhlmann U., Steurer J., Bollinger A. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 1981; 111: 1034.
22. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 445. DOI: 10.2215/CJN.03531006.
23. Li S-J., Tu Y.-M., Zhou C.-S. et al. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(2): 212–7. DOI: 10.1007/s10157-015-1149-4.
24. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459.
25. Fahal I.H., McClelland P., Hay C.R. et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J.* 1994; 70(830): 905–9. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.905.
26. Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016; 89(5): 981–3. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.019.
27. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2007; 79(6): 16–25.
28. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология.* 2009; 3: 23–35.
29. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ.* 2010; 12(1): 25–33.
30. Roy C.D.Y., Sabbagh R., Roy D. et al. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephritic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 988–94.
31. Mirrakhimov A.E., Ali A.M., Barbaryan A. et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol.* 2014; 916760. DOI: 10.1155/2014/916760.
32. Hamano K., Iwano M., Akai Y. et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 695–705. DOI: 10.1053/ajkd.2002.31986.
33. Sexton D.J., Clarkson M.R., Mazur M.J. et al. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 554–60. DOI: 10.1159/000345475.
34. Sexton D.J., de Freitas D.G., Little M.A. et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:784–93. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.02.010.
35. Sirolli V., Ballone E., Garofalo D. et al. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron.* 2002; 91: 424–30. DOI: 10.1159/000064282.
36. Barbano B., Gigante A., Amoroso A. et al. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39: 469–76.
37. Yalcinkaya F., Tomer N., Gorgani A.N. et al. Haemostatic parameters in childhood nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(5): 643–7.
38. Mortazavi F., Majidi J. Evaluation of hemostatic factors in children with nephrotic syndrome. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(3): 356–9.
39. Chen T.-J., Huang C.-C., Tsao C.-J. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1993; 44: 276–9.
40. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012; 2(Suppl 2).
20. Cherng S.C., Huang W.S., Wang Y.F. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000; 25(3): 167. DOI: 10.1097/00003072-200003000-00001.
21. Kuhlmann U., Steurer J., Bollinger A. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 1981; 111: 1034.
22. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 445. DOI: 10.2215/CJN.03531006.
23. Li S-J., Tu Y.-M., Zhou C.-S. et al. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(2): 212–7. DOI: 10.1007/s10157-015-1149-4.
24. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459.
25. Fahal I.H., McClelland P., Hay C.R. et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J.* 1994; 70(830): 905–9. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.905.
26. Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016; 89(5): 981–3. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.019.
27. Kozlovskaya N.L., Shilov E.M., Meteleva N.A. et al. Clinicomorphological features of nephropathy in primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2007; 79(6): 16–25 (In Russian).
28. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Genetic thrombophilia and the kidney. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2009; 3: 23–35 (In Russian).
29. Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L., Shkarupo V.V. et al. The influence of the genetic form of thrombophilia on the clinical and morphological debutes and the course of chronic glomerulonephritis. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 12(1): 25–33 (In Russian).
30. Roy C.D.Y., Sabbagh R., Roy D. et al. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephritic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 988–94.
31. Mirrakhimov A.E., Ali A.M., Barbaryan A. et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol.* 2014; 916760. DOI: 10.1155/2014/916760.
32. Hamano K., Iwano M., Akai Y. et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 695–705. DOI: 10.1053/ajkd.2002.31986.
33. Sexton D.J., Clarkson M.R., Mazur M.J. et al. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 554–60. DOI: 10.1159/000345475.
34. Sexton D.J., de Freitas D.G., Little M.A. et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:784–93. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.02.010.
35. Sirolli V., Ballone E., Garofalo D. et al. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron.* 2002; 91: 424–30. DOI: 10.1159/000064282.
36. Barbano B., Gigante A., Amoroso A. et al. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39: 469–76.
37. Yalcinkaya F., Tomer N., Gorgani A.N. et al. Haemostatic parameters in childhood nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(5): 643–7.
38. Mortazavi F., Majidi J. Evaluation of hemostatic factors in children with nephrotic syndrome. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(3): 356–9.
39. Chen T.-J., Huang C.-C., Tsao C.-J. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1993; 44: 276–9.
40. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012; 2(Suppl 2).

41. Rostoker G., Durand-Zaleski I., Petit-Phar M. et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron*. 1995; 69: 20. DOI: 10.1159/000188355.
42. Medjeral-Thomas N., Ziaj S., Condon M. et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 478–83. DOI: 10.2215/CJN.07190713.
43. Sasaki Y., Raita Y., Uehara G. et al. Carotid thromboembolism associated with nephrotic syndrome treated with dabigatran. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014; 4: 42–52. DOI: 10.1159/000362162.
44. Shimada Y., Nagaba Y., Nagaba H. et al. Edoxaban was effective for treating renal vein thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2017; 56: 2307–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.8742-16.
45. Dupree L.H., Reddy P. Use of rivaroxaban in a patient with history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 1655–8. DOI: 10.1177/1060028014549349.
46. Zhang L., Zhang H., Zhang J. et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: a pilot study. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 739–44. DOI: 10.3892/etm.2017.5471.
47. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J. et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
48. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011; 80(2): 181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180). 2014. <http://guidance.nice.org.uk/CG180>.
50. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 395–401.

Информация об авторах

Чеботарева Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Бернс Ангелина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: 89099172603@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6838-0754>

Information about the authors

Natalia V. Chebotareva, Doc. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Angelina S. Berns, Postgraduate Student, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
e-mail: 89099172603@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6838-0754>

Лебедева Марина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

e-mail: marinaamica@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5923-1837>

Моисеев Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),

e-mail: avt420034@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.03.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Marina V. Lebedeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,

e-mail: marinaamica@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5923-1837>

Sergey V. Moiseev, Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,

e-mail: avt420034@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

*** Corresponding author**

Received 20 Mar 2020

Accepted 27 Oct 2020

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53*

Королева Д. А.^{1,*}, Габеева Н. Г.¹, Дроков М. Ю.¹, Васильева В. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Цыганкова С. В.², Булыгина Е. С.², Галстян Г. М.¹, Судариков А. Б.¹, Обухова Т. Н.¹, Кузьмина Л. А.¹, Звонков Е. Е.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Савченко В. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наличие мутаций в гене *TP53* у больных ЛКМ (ЛКМ *TP53+*) ассоциировано с низкой чувствительностью к интенсивной химиотерапии, неблагоприятным исходом. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом, позволяющим добиться излечения больных ЛКМ *TP53+*.

Цель: оценить эффективность и переносимость алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*.

Основные сведения. С 2016 по 2020 гг. алло-ТГСК была выполнена 3 больным ЛКМ *TP53+*. Двоим больным алло-ТГСК была выполнена от HLA-идентичных неродственных доноров, 1 больному — от гаплоидентичного донора. Предтрансплантационное кондиционирование 1 больному было проведено по программе «флударабин + треосульфамид + мелфалан», 2 больным по схеме «флударабин + бусульфамид». У 3 больных восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов было отмечено на +18 и +20 дни; +17 и +21 дни; +19 и +16 дни после алло-ТГСК соответственно. Развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) было отмечено у всех больных (I степени — у 2 больных, IV степени — у 1 больного). У одной больной развилась хроническая РТПХ, средней степени. У всех 3 больных сохраняются полная ремиссия и 100%-ный донорский химеризм при сроке наблюдения 6, 15 и 40 месяцев после алло-ТГСК соответственно.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, мутация гена *TP53*, алло-ТГСК, РТПХ, секвенирование нового поколения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Габеева Н.Г., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Бидерман Б.В., Цыганкова С.В., Булыгина Е.С., Галстян Г.М., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Кузьмина Л.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первый опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене *TP53*. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 483–500. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

FIRST EXPERIENCE OF ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA WITH A MUTATION IN THE *TP53* GENE

Koroleva D. A.^{1,*}, Gabeeva N. G.¹, Drokov M. Yu.¹, Vasilyeva V. A.¹, Biderman B. V.¹, Tsygankova S. V.², Bulygina E. S.², Galstyan G. M.¹, Sudarikov A. B.¹, Obukhova T. N.¹, Kuzmina L. A.¹, Zvonkov E. E.¹, Parovichnikova E. N.¹, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²National Research Center "Kurchatov institute", 123182, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Mutations in the *TP53* gene in patients with mantle cell lymphoma (MCL TP53+) are associated with a low response to intensive chemotherapy (CT) and adverse outcomes. Allogeneic haematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) is a curative approach in MCL-TP53+ patients.

Aim. Efficacy and safety assessment of allo-HSCT in MCL-TP53+ patients.

Main findings. During 2016–2020, allo-HSCT in MCL TP53+ was performed in three patients. Two of them were grafted from HLA-identical unrelated donors, and one — from a haploidentical donor. Pre-transplant conditioning was “fludarabine + treosulfan + melphalan” in one case, and “fludarabine + busulfan” — in the other two. In three patients, leukocyte and platelet counts were recovered at days +18 and +20, +17 and +21, +19 and +16 after allo-HSCT, respectively. Acute graft-versus-host disease (aGVHD) was observed in all patients (grade I — in 2 patients, grade IV — in 1 patient). One patient developed chronic GVHD (cGVHD) of moderate grade. All three patients exhibited complete remission and 100% donor chimerism in allo-HSCT follow-up of 6, 15 and 40 months, respectively.

Keywords: mantle cell lymphoma, mutation of *TP53* gene, allo-HCT, GVHD, next generation sequencing

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Drokov M.Yu., Vasilyeva V.A., Biderman B.V., Tsygankova S.V., Bulygina E.S., Galstyan G.M., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Kuzmina L.A., Zvonkov E.E., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. First experience of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma with a mutation in the *TP53* gene. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 483–500 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) — лимфатическая опухоль, которая характеризуется широким спектром клинических проявлений, разной скоростью прогрессии и ответом на терапию [1]. Рецидив развивается практически у всех больных ЛКМ при сроках наблюдения от 3 до 12 лет, в зависимости от интенсивности терапии [2]. Применение химиотерапии (ХТ) с включением «классических» цитостатических препаратов не приводит к полному излечению, а вероятность пережить 15 лет без рецидива возможна только у 5–15 % больных ЛКМ [3].

У 10–20 % больных ЛКМ характеризуется агрессивным течением и лейкемизацией, подобно острому лейкозу, наличием большой опухолевой массы и В-симптомов, часто бластоидным морфологическим вариантом и резистентностью к интенсивной ХТ [4]. При проведении терапии наблюдается «обратный рост опухоли» в межкурсовом периоде, отсутствие полной ремиссии (ПР) и сохранение минимальной остаточной болезни (МОБ) после завершения лечения, а также фульминантное течение рецидива в кратчайшие сроки после окончания терапии. При цитогенетическом и молекулярно-гене-

тическом исследовании в этой группе больных ЛКМ в 90 % случаев удается обнаружить мутацию в гене *TP53* (ЛКМ *TP53+*), обычно в сочетании с делецией короткого плеча 17-й хромосомы (del17p) [5]. В большинстве случаев именно функциональная неактивность белка p53 определяет резистентность к ДНК-токсичным цитостатическим препаратам и быструю опухолевую прогрессию, однако возможны и другие механизмы [6].

Эффективной терапии ЛКМ *TP53+* на сегодняшний день не существует. По данным К. Там и соавт. [7], сочетанное применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (БТК) и VCL-2 (V-cell lymphoma 2) позволило нивелировать негативное влияние мутаций в гене *TP53* на прогноз и выживаемость больных рецидивными и резистентными (Р/Р) формами ЛКМ. Однако даже после такой терапии отмечено появление устойчивых форм ЛКМ. Проведенные молекулярные исследования выявили механизмы рефрактерности к двум ингибиторам Р/Р форм ЛКМ [8]. Поэтому на сегодняшний день единственным эффективным методом, позволяющим добиться излечения ЛКМ *TP53+*, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [9].

Проведение алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* сопряжено с рядом трудностей. Быстрая прогрессия заболевания значительно сокращает время на поиск совместного донора. В этих условиях перспективна разработка лечебно-диагностических протоколов, предусматривающих раннюю детекцию мутаций в гене *TP53*, особенно у больных ЛКМ с агрессивным клиническим течением заболевания. Рациональна интеграция алло-ТГСК в общий план лечения сразу после обнаружения ЛКМ *TP53+*. Применение алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров в условиях дефицита времени на поиск донора, учитывая быструю прогрессию заболевания и отсутствие совместимых родственных и неродственных доноров, представляется оптимальным, но требуется проанализировать соотношение эффективности и токсичности такого метода лечения [10]. Необходимо также оценить эффективность таргетной терапии ингибиторами БТК и VCL-2-ингибиторами, моноклональными антителами и иммуномодуляторами как до проведения алло-ТГСК («мостиковая терапия»), так и в посттрансплантационном периоде для сочетанного контроля опухоли и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также достижения МОБ-негативности у больных ЛКМ *TP53+*.

Цель настоящей работы — оценить эффективность и переносимость алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*.

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Больная К., 44 лет, в декабре 2015 г. отметила увеличение живота в объеме, тяжесть в левом подреберье, уменьшение массы тела на 10 кг в течение 6 месяцев, появление общей слабости и ночной потливости

(табл. 1). При обследовании были выявлены спленомегалия (размеры селезенки 328 × 117 × 90 мм) по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, лейкоцитоз до $60 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоциты 73 %), тромбоцитопения ($80 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1208 Ед/л и концентрации β_2 -микроглобулина до 3,66 мг/л. Кроме того, было обнаружено увеличение размеров периферических, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, печени, инфильтрация склер. При гистологическом исследовании трепанобиоптата было выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больной был установлен предварительный диагноз «хронический лимфолейкоз». С лечебно-диагностической целью, учитывая наличие тромбоцитопении $60 \times 10^9/\text{л}$, в январе 2016 г. больной была выполнена спленэктомия с краевой биопсией печени и лимфатического узла. При гистологическом исследовании удаленных селезенки, лимфатического узла и биоптата печени выявлена инфильтрация тканей небольшими лимфоидными клетками с округло-овальной и неправильной формы ядрами, равномерной структурой хроматина. По данным иммуногистохимического исследования (ИГХ), опухолевые клетки экспрессировали CD20⁺, CD79⁺, CD5⁺, CyclinD1⁺, реакция на CD23, SOX11 была негативной. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составил 25 %, экспрессия белка p53 > 50 %. Диагноз был пересмотрен в пользу классического варианта ЛКМ. Согласно критериям MIPiB [11], больная была отнесена к группе высокого риска (7,3 балла). При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявлялся комплексный кариотип, t(11;14)(q13;q32), делеции 13q и 17p хромосом. Анализ генов *IGH* показал 100%-ное сходство с герминальным геном, что соответствовало немутированному варианту заболевания. Выполнено секвенирование по Сэнгеру с целью детекции мутаций в 4–9-х экзонах гена *TP53*. В 5-м экзоне была выявлена миссенс-мутация, приводящая к замене тирозина на цистеин в 126-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *NOTCH2*, *CDKN2C*, *NCOR2*, *FAF1*, *AR*, *NUP95*, *CSF3R*, *IDH2*, *PCL0*, *PIK3CA*.

В феврале 2016 г. больной была проведена ХТ по программе R-ЕРОСН (ритуксимаб 375 мг/м², этопозид 200 мг/м², винкристин 2 мг/м², доксорубин 40 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², преднизолон 300 мг/м²), согласно протоколу ЛКМ-2013 года для больных моложе 65 лет [12]. Однако уже через неделю после окончания ХТ была констатирована прогрессия заболевания в виде увеличения лимфатических узлов до исходных размеров и нарастание лимфоидной инфильтрации склер. Проведено три курса ХТ по схеме R-ВАС [13] (ритуксимаб 375 мг/м², бендамустин 140 мг/м², цитарабин 2400 мг/м²) с незначительной кратковременной положительной динамикой и обратным ростом размеров

лимфатических узлов опухоли к завершению межкурсового интервала. Установлено первично-резистентное течение заболевания. Попытки интенсифицировать терапию проведением платиносодержащих курсов, применение леналидомида и бортезомиба оказались безуспешными. Наиболее эффективной оказалась комбинация ибрутиниба с обинутузумабом, благодаря которой удалось достичь стабилизации ЛКМ в виде уменьшения размеров лимфатических узлов, селезенки. К этому времени, принимая во внимание рефрактерность заболевания ко всем линиям терапии, был инициирован поиск неродственного донора для выполнения алло-ТГСК.

В октябре 2016 г. была выполнена алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Выполнена трансфузия аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) периферической крови, содержащих $4,0 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ клеток на кг массы тела реципиента. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе «флударабин + треосульфат + мелфалан» (флударабин 180 мг/кг, треосульфат 36000 мг/м², мелфалан 140 мг/м²). Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме антиtimoцитарный глобулин (АТГ) 40 мг/кг, циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут, метотрексат 15 мг/м² в +1 день и по 10 мг/м² на +3, +6, +11 дни после алло-ТГСК. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +18 день, а тромбоцитов — на +20 день после алло-ТГСК. При обследовании через месяц после алло-ТГСК удалось достичь полного донорского химеризма и МОБ-негативной ремиссии. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ также была достигнута ПР заболевания. Через 2 месяца у больной отмечено развитие острой РТПХ с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 4-й степени [14]. Проводилась терапия глюкокортикостероидными гормонами в дозе 2 мг/кг и циклоспорином, однако было констатировано резистентное течение острой РТПХ. Полный ответ удалось достичь после второй линии терапии метотрексатом. Через 6 месяцев после алло-ТГСК у больной был диагностирован пневмококковый сепсис и септический шок, сопровождавшиеся полиорганной недостаточностью и пневмококк-индуцированным гемолитико-уремическим синдромом. В течение месяца больная наблюдалась в отделении реанимации и интенсивной терапии, где в результате применения противомикробных препаратов, сеансов плазмообмена, гемодиализации, искусственной вентиляции легких и вазопрессорной терапии удалось вылечить инфекционные осложнения. При сроке наблюдения +40 месяцев после алло-ТГСК у больной сохраняется ПР заболевания. Соматический статус по шкале ECOG 0 [15], больная полностью активна, работает, нет признаков РТПХ, иммуносупрессивная терапия не проводится.

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 64 лет, в январе 2018 г. у нее была диагностирована ЛКМ, бластоидный вариант (табл. 1). В дебюте заболевания отмечались боли в эпигастральной области, симптомы интоксикации (субфебрильная температура, ночная потливость, похудание). По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлено инфильтративно-язвенное поражение средней и нижней трети тела и антрального отдела желудка. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выявлена картина специфического очагового гиперметаболизма в шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлах, селезенке, с максимальным стандартизированным уровнем захвата (SUV_{max}) = 6,8 [16]. Помимо вовлечения желудка, из экстранодальных локализаций по данным фиброколоноскопии также было выявлено поражение толстой кишки. По результатам гистологического исследования трепанобиоптата было выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. При гистологическом исследовании гастробиоптата обнаружена лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки желудка крупными клетками с иммунофенотипом $\text{CD}20^+$, $\text{CD}19^+$, $\text{CD}5^+$, $\text{CyclinD}1^+$, $\text{BCL}2^+$, реакция на $\text{CD}23$, $\text{SOX}11$ была отрицательной. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 90 %, экспрессия белка p53 > 80–90 %. В лабораторных данных отмечались лейкоцитоз до $12,2 \times 10^9/\text{л}$, повышение активности сывороточной ЛДГ до 900 Ед/л, концентрации β_2 -микроглобулина — до 4,01 мг/л, а также выявлена следовая секреция белка Бенс-Джонса κ -цепь в моче. По критериям международного прогностического индекса MIPb [11], больная была отнесена к группе высокого риска (8,5 балла). По данным СЦИ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) выявлены комплексный кариотип, t(11;14)(q13;q32), делеция 17p. Гомология генов *IGVH* с герминальным геном составила 99 %, что соответствовало немутированному варианту ЛКМ. При секвенировании по Сэнгеру гена *TP53* у больной была обнаружена миссенс-мутация в 7-м экзоне, приводящая к замене аргинина на глутамин в 248-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *NOTCH1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CCND1*, *PTEN*, *MLL2*, *CCT6B*, *BLM*, *IKZF3*, *ARHGAP26*, *WDR90*, *AURKA*, *PCL0*, *PIK3CG*, *EPHBI*, *TCF3*.

Больной проводилась терапия по протоколу «ЛКМ-2016» [13], включавшая 4 курса ХТ по ротирующей программе R-BAC/R-NA (ритуксимаб 375 мг/м², бендамустин 140 мг/м², цитарабин 2400 мг/м², ритуксимаб 375 мг/м², цитарабин 12000 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в режиме кондиционирования SEAM (ломустин 360 мг/м²,

Таблица 1. Характеристики больных
Table 1. Patient characteristics

Характеристики Parameter	Клинические наблюдения Case reports		
	№ 1	№ 2	№ 3
Возраст, годы Age, years	44	64	42
Пол Gender	Жен Female	Жен Female	Муж Male
Морфология Morphology	Классический Classic	Бластоидный Blastoid	Бластоидный Blastoid
Cyclin D1	+	+	+
CD5	+	+	+
SOX11	–	–	+
Ki-67	25 %	90 %	35–40 %
p53	> 50 %	80–90 %	> 60 %
Кариотип Karyotype	Комплексный Complex	Комплексный Complex	Комплексный Complex
t (11;14)	+	+	+
del17p	+	+	+
t c-Мус	–	–	+
Мутационный статус Mutation status	Немутированный Non-mutated	Немутированный Non-mutated	Немутированный Non-mutated
mut TP53	5-й экзон exon 5 c.377A>C p.Tyr126Cys	7-й экзон exon 7 c.743G>A p.Arg248Glu	7-й экзон exon 7 c.742C>T p.Arg248Trp
mut Notch1/2	S2388	P2514fs*4	–
mut MLL2	–	S2910fs*32	P460T
mut WHCS1	–	–	E1099K
Индукционная ХТ Induction chemotherapy	R-EPOCH, R-BAC, платиносодержащие курсы, леналидомид, бортезомиб R-EPOCH, R-BAC, platinum-based scheme, lenalidomide, bortezomib	R-BAC/R-HA + ауто-ТГСК R-BAC/R-HA + auto-HSCT	R-BAC/R-HA
Терапия «спасения» Salvage therapy	Ибрутиниб, обинутузумаб ibrutinib, obinutuzumab	Ибрутиниб ibrutinib	– –
Дата алло-ТГСК Allo-HSCT date	27.10.2016	18.10.2018	08.07.2019
Время от установления диагноза до алло-ТГСК Time between diagnosis and allo-HSCT	10 месяцев 10 months	6 месяцев 6 months	4 месяца 4 months
Источник трансплантата Graft source	Стволовые клетки периферической крови Peripheral blood stem cells	Костный мозг Bone marrow	Стволовые клетки периферической крови Peripheral blood stem cells
Тип донора Donor type	Неродственный Unrelated	Неродственный Unrelated	Родственный Related
Совместимость Compatibility	HLA-идентичный HLA-identical	HLA-идентичный HLA-identical	гаплоидентичный haploidentical
Режимы кондиционирования Conditioning regimen	Режим пониженной интенсивности: флударабин + треосульфат + мелфалан Reduced intensity conditioning: fludara- bine + treosulfan + melphalan	Режим пониженной интенсивности: флударабин + бусульфат Reduced intensity conditioning: fludarabine + busulfan	Режим пониженной интенсивности: флударабин + бусульфат Reduced intensity conditioning: fluda- rabin + busulfan
Иммуносупрессивная терапия Immunosuppressive therapy	АТГ, ЦФ, ЦСА, ММФ, МТХ ATG, CY, CSA, MMF, MTX	АТГ, ЦСА, ММФ, МТХ ATG, CSA, MMF, MTX	АТГ, ЦФ, ЦСА, ММФ ATG, CY, CSA, MMF, MTX

Характеристики Parameter	Клинические наблюдения Case reports		
	№ 1	№ 2	№ 3
Сроки восстановления количества лейкоцитов <i>Leukocyte recovery time</i>	+18 +18	+17 +17	+19 +19
Сроки восстановления количества тромбоцитов <i>Platelet recovery time</i>	+20 +20	+21 +21	+16 +16
100%-ный донорский химеризм <i>100% donor chimerism</i>	+1 месяц <i>Month +1</i>	+3 месяц <i>Month +3</i>	+1 месяц <i>Month +1</i>
Острая РТПХ <i>Acute GVHD</i>	Кожа, ЖКТ, IV степени +2 месяц <i>Skin, gastrointestinal tract, grade IV month +2</i>	– –	кожа, I степени +1 месяц <i>skin, grade I month +1</i>
Хроническая РТПХ <i>Chronic GVHD</i>	– –	Слизистые оболочки, средней степени, +8 месяц <i>Mucosa, moderate degree month +8</i>	– –
Инфекционные осложнения <i>Infectious complications</i>	Пневмококковый сепсис, септический шок + 6 месяцев <i>Pneumococcal sepsis, septic shock month + 6</i>	Менингит +3 месяц <i>Meningitis month +3</i>	Двусторонняя плевропневмония +5 месяцев <i>Bilateral pleuropneumonia month +5</i>
Сроки наблюдения <i>Observation time</i>	+40 месяцев <i>+40 months</i>	+15 месяцев <i>+15 months</i>	+6 месяцев <i>+6 months</i>

этопозид 800 мг/м², цитарабин 800 мг/м², мелфалан 140 мг/м²). Был инициирован поиск неродственного донора для выполнения алло-ТГСК. Через месяц после окончания терапии по данным контрольной ПЭТ-КТ выявлена прогрессия заболевания: вовлечение периферических и внутрибрюшных групп лимфатических узлов; по данным трепанобиопсии выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больной проведена терапия ибрутинибом в дозе 280 мг/сут в течение 14 суток, позволившая добиться стойкого уменьшения размеров лимфатических узлов.

В октябре 2018 г. больной была выполнена трансфузия костного мозга, содержащего 4 × 10⁸/кг миелокариотипов от НЛА-идентичного неродственного донора. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе «флударабин + бусульфан» (флударабин 180 мг/м², бусульфан 8 мг/кг), иммуносупрессивная терапия по схеме АТГ 40 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут, метотрексат 15 мг/м² в +1 день и по 10 мг/м² на +3, +6, +11 дни. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +17 день, и тромбоцитов — на +21 день после алло-ТГСК. При обследовании через месяц после алло-ТГСК в костном мозге выявлялась примесь собственного кроветворения (25 %), по данным цитогенетического исследования — в 74 % ядер опреде-

лялся донорский мужской кариотип XY и в 50 % — опухолевый клон. Произведена постепенная отмена иммуносупрессивной терапии, возобновлен прием ибрутиниба в дозе 280 мг/сут. Через 3 месяца после алло-ТГСК выявлен 100%-ный донорский химеризм и констатирована ПР заболевания. С декабря 2018 г. ибрутиниб был отменен. Через 3 месяца у больной развился менингит, сопровождавшийся выраженной неврологической симптоматикой, эпизодами ажитации и полной дезориентации, угнетением сознания до оглушения. В пунктате спинномозговой жидкости был выявлен цитоз до 1182/3 (за счет Т-лимфоцитов). Заподозрена инфекционная этиология менингита. Однако по результатам микробиологических и вирусологических исследований бактериальных клеток и ДНК герпесвирусов обнаружено не было. В результате терапии ганцикловиром, меропенемом и глюкокортикостероидными гормонами клиническая картина менингита полностью регрессировала. Через 10 месяцев у больной была констатирована хроническая РТПХ средней степени, с поражением слизистой ротовой полости и пищевода [17]. Проводилась терапия метилпреднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут, без ответа к контрольным срокам. Проводится иммуносупрессивная терапия второй линии руксолинибом. При сроке наблюдения +15 месяцев после алло-ТГСК сохраняется ПР, признаки хронической РТПХ.

Клиническое наблюдение 3

Больному А., 43 лет, в марте 2019 г. был установлен диагноз ЛКМ, бластоидный вариант (табл. 1). Заболевание дебютировало клинической картиной острой динамической кишечной непроходимости. По данным ПЭТ-КТ у больного обнаружены множественные лимфатические узлы с патологическим накоплением радиофармпрепарата (РФП) по обе стороны диафрагмы с формированием конгломерата в брюшной полости, поражение левой небной и глоточной миндалин, селезенки; SUV_{max} = 12,19 [16]. Кроме того, по данным эзофагогастродуоденоскопии и фиброколоноскопии было выявлено инфильтративно-язвенное поражение желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки. По результатам исследования трепанобиоптата было выявлено вовлечение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больному была выполнена биопсия шейного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата лимфатического узла определялся лимфоидный инфильтрат, представленный клетками среднего размера с округло-овальными ядрами и бластной структурой хроматина. Опухолевые клетки экспрессировали CD20⁺, CD5⁺, CyclinD1⁺, SOX11⁺ и были негативны при реакции с антителами CD23. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 35–40 %, экспрессия белка p53 > 60 %. В лабораторных данных отмечалась высокая активность сывороточной ЛДГ (1063 Ед/л), повышение концентрации β₂-микроглобулина до 5,33 мг/л и следовая секреция белка Бенс-Джонса κ-цепи в моче. По критериям международного прогностического индекса MIPiB [11], больной был отнесен к группе высокого риска (8,5 балла). При СЦИ обнаружены множественные хромосомные aberrации. По данным FISH-исследования выявлены t(11;14)(q13;q32), del17p и транслокация гена *c-Myc*. Анализ генов *IGVH* показал более 98 % сходства с герминальным геном, что соответствует немутированному варианту заболевания. При выполнении секвенирования 1(2)-11 экзонов гена *TP53* методом Сэнгера была обнаружена миссенс-мутация в 7-м экзоне, приводящая к замене аргинина на триптофан в 248-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *WHSC1*, *ATM*, *CHEK1*, *CCND3*, *MLL2*, *FANCL*, *IKZF3*, *SPEN*.

С целью индукции ремиссии больному проводилась терапия по протоколу «ЛКМ-2016» [13]. После завершения индукционной ХТ удалось достичь костно-мозговой ремиссии, однако, по данным контрольной ПЭТ-КТ, сохранялось повышенное накопление РФП в лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы, оцененные по шкале Deaville [16] на 4 балла. Ввиду отсутствия сиблингов, в июле 2019 г. была выполнена трансфузия алло-ГСК периферической крови, содержащих $5,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток на килограмм массы

тела реципиента от родственного гаплоидентичного донора (родной сын, 19 лет). Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе: флударабин (180 мг/кг), бусульфан (8 мг/кг). Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме: АТГ 40 мг/кг, циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +19 день, тромбоцитов — на +16 день после алло-ТГСК. Тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде не было. При обследовании через месяц был констатирован 100%-ный донорский химеризм. Через 1,5 месяца у больного развился геморрагический цистит. При дополнительном обследовании в моче обнаружены ДНК JC- и BK-вирусов. Цистит был вылечен в результате проведения инфузионной терапии и форсированного диуреза. Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, отмечено развитие острой РТПХ с поражением кожи I степени [14], подтвержденной гистологическим исследованием. Кожные проявления РТПХ регрессировали на фоне увеличения дозы циклоспорина и местной терапии глюкокортикостероидами. Через 5 месяцев после алло-ТГСК, по данным КТ органов грудной клетки, были выявлены очаги в верхней доле правого легкого и в нижней доле левого легкого. По данным микробиологических и вирусологических исследований жидкости бронхоальвеолярного лаважа этиологию пневмонии установить не удалось. Была выполнена торакоскопия с биопсией нижней доли левого легкого. По данным гистологического исследования биоптата легкого данных за поражение при ЛКМ выявлено не было. При сроке наблюдения +6 месяцев после алло-ТГСК сохраняется полный донорский химеризм и по данным ПЭТ-КТ констатирована ПР заболевания. Больному проводится эмпирическая противомикробная терапия плевропневмонии с положительной динамикой по данным КТ органов грудной клетки.

Обсуждение

Выделение ЛКМ как самостоятельной нозологической формы в конце 1980-х — начале 1990-х годов показало, что это заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом [18]. При проведении ХТ по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) почти у всех больных возникали рецидивы в первые 3 года после окончания лечения [19]. Рецидивы заболевания преимущественно были резистентны к ХТ второй линии и даже к высокодозной ХТ с ауто-ТГСК [20]. В 1991 г. в университетской клинике Гамбурга была успешно выполнена алло-ТГСК женщине 30 лет с рефрактерной ЛКМ от HLA-идентичного донора [21]. После миелоаблативного кондиционирования (МАК) (бусульфан, этопозид, циклофосфамид) восстановление

донорского кроветворения отмечалось на 15-й день. В результате профилактического применения циклоспорина А и метотрексата была отмечена РТПХ легкой степени, купированная назначением преднизолона. Была достигнута ПР заболевания, длившаяся на момент описания в 2000 г. более 8 лет [21].

С 1996 по 1999 гг. в M. D. Andersen Cancer Center (США) было выполнено 16 алло-ТГСК больным ЛКМ [22]. Средний возраст больных был 52 года (30–60 лет). Алло-ТГСК в первой ремиссии была выполнена 5 больным. МАК (циклофосфамид и тотальное облучение тела в дозе 12 Гр) проведено у 14 больных. В 15 случаях источником гемопоэтических клеток служили НЛА-совместимые доноры (11 периферические стволовые клетки крови). У 8 больных достигнута ПР, при средних сроках наблюдения 24 месяца (3–40 месяцев), рецидивов в этой группе больных не отмечено. Была доказана потенциальная эффективность реакции «трансплантат против опухоли» при проведении алло-ТГСК у больных ЛКМ, а с учетом среднего возраста и «предлеченности» больных было предложено использовать режимы кондиционирования пониженной интенсивности [22]. Результаты применения режима пониженной интенсивности у Р/Р больных ЛКМ, опубликованные теми же авторами в 2003 г. [23], подтвердили высказанное предположение. После проведения флударабин-содержащих программ кондиционирования 18 больным ЛКМ выполнена алло-ТГСК от совместимых (13 больных) и несовместимых (1 больной) родственных и совместимых неродственных (4 больных) доноров. Средний возраст больных составил 56,5 года. Приживление трансплантата и полный донорский химеризм были установлены у 17 больных. У одного больного алло-ТГСК была выполнена на фоне стабилизации заболевания после нескольких линий ХТ и на сроке +3 месяца у больного была констатирована прогрессия ЛКМ. При среднем сроке наблюдения 26 месяцев (11–47 месяцев) 15 больных находились в ремиссии заболевания. Один больной умер от прогрессии заболевания, 1 — от РТПХ и еще 1 больной умер от других причин. В то время достигнута 82 % трехлетнюю беспрогрессивную выживаемость (БПВ) было невозможно ни на одной схеме ХТ у Р/Р больных ЛКМ. На прогноз не повлиял выбор донора, число предшествующих курсов ХТ (среднее — 3, от 1 до 10), состояние болезни на момент трансплантации (8 — ПР, 8 — частичная ремиссия (ЧР), 2 — стабилизация) и предшествующая ауто-ТГСК (30 % больных) [23].

Противоположные результаты применения режима пониженной интенсивности у 22 больных ЛКМ опубликованы Европейской группой по трансплантации костного мозга в 2000 г. [24]. При сходных клинических характеристиках 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 0 %. Применение *in vivo* Т-клеточной деплеции (алемтузумаб, АТГ) рассматривалось как основная причина такой низкой БРВ [24].

В 2009 г. были опубликованы отдаленные результаты алло-ТГСК у 26 больных с химиочувствительными рецидивами и у 9 больных с рефрактерным течением ЛКМ, выполненные в M. D. Andersen Cancer Center с 1990 по 2007 г. [25]. После флударабин-содержащих программ (PFA, FCR) 33 больных получили алло-ТГСК от родственных совместимых (22 наблюдения) и от неродственных совместимых (11 наблюдений) доноров. В качестве источника в 27 случаях были использованы периферические ГСК. При медиане наблюдения 56 (19–110) месяцев, 6-летняя БПВ и общая выживаемость (ОВ) составили 46 и 53 % соответственно. Впервые удалось достичь плато в выживаемости и отсутствия рецидивов в сроки от 62 до 110 месяцев, в отличие от группы сравнения, которую составили 86 больных ЛКМ после ауто-ТГСК. У 24 больных, которые получили ГСК и достигли 95%-ного донорского химеризма, не было выявлено ни одного рецидива при сроках наблюдения от 19 до 110 месяцев. На выживаемость не повлияло наличие полной или частичной ремиссии, рефрактерность к ХТ до проведения алло-ТГСК. По результатам многофакторного анализа только число линий терапии более 4 и хроническая РТПХ негативно влияли на отдаленную ОВ. Частота возникновения острой РТПХ 1–2-й степени не отличалась в двух группах больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных или неродственных доноров (31 и 41 % соответственно), хотя во второй группе применялся алемтузумаб. Острая РТПХ 3–4-й степени не отмечена ни у одного больного. Хроническая РТПХ была у 67 % больных и послужила причиной смерти 8 больных, но по частоте возникновения в двух группах больных также разницы не было. Полученные данные изменили концепцию лечения ЛКМ и в дальнейшем послужили основой для проведения аналогичных исследований, а также для выработки рекомендаций по проведению алло-ТГСК больным ЛКМ [25].

В 2015 г. был опубликован многоцентровой анализ лечения группы из 710 больных ЛКМ, которым была проведена алло-ТГСК в 16 проспективных и ретроспективных исследованиях [26]. Сопоставлены преимущества и недостатки МАК и режима пониженной интенсивности при проведении алло-ТГСК у больных ЛКМ. Преимущества в ОВ были получены в группе с режимом кондиционирования пониженной интенсивности в сравнении с МАК (53 и 40 % соответственно). Уменьшение смертности, не связанной с рецидивом (non-relapse mortality, NRM), до 24 % при выполнении режима пониженной интенсивности, в отличие от 37 % при выполнении МАК, «компенсировалось» высокой частотой рецидивов (29 % против 18 % соответственно). Достоверной разницы в частоте острой РТПХ и хронической РТПХ в сравниваемых группах не выявлено. Авторы [26] указали на недостатки такого анализа (в основном, ретроспективные нерандомизированные

исследования с селекцией больных, без учета биологической гетерогенности ЛКМ; разные доноры и источники ГСК и процедуры профилактики РТПХ; вариабельность коморбидности и «предлеченности» больных

и т. д.) и рекомендовали проведение проспективных, сравнительных исследований в сопоставимых группах больных (табл. 2) [26]. Поэтому, несмотря на почти 30-летний опыт применения алло-ТГСК при ЛКМ,

Таблица 2. Результаты исследований, в которых изучалась эффективность лечения ЛКМ
Table 2. Results of studies that examined the efficacy of MCL treatment

Авторы, год Authors, year	N	ОВ OS	БПВ, БСВ PFS, EFS	Смертность, связанная с лечением Treatment-related mortality	Рецидивы Relapses	oРТПХ aGVHD	xРТПХ cGVHD
Khoury, 1999	16	3-летняя 55 % 3-year 55 %	3-летняя 55 % 3-year 55 %	н/д n/d	н/д n/d	н/д n/d	н/д n/d
Khoury, 2003	18	3-летняя 85,5 % 3-year 85.5 %	3-летняя 82 % 3-year 82 %	н/д n/d	0 % (100 дней) 0 % (100 days)	17 %	36 %
Ganti, 2004	17	5-летняя 49 % 5-year 49 %	5-летняя 44 % 5-year 44 %	19 % (100 дней) 19 % (100 days)	5-летняя 21 % 5-year 21 %	н/д n/d	н/д n/d
Maris, 2004	33	2-летняя 64 % 2-year 64 %	2-летняя 60 % 2-year 60 %	2-летняя 24 % 2-year 24 %	2-летняя 9 % 2-year 9 %	57 %	64 %
Tam, 2009	35	6-летняя 53 % 6-year 53 %	6-летняя 46 % 6-year 46 %	1-летняя 9 % 1-year 9 %	н/д n/d	37 %	67 % (родственные доноры) 45 % (неродственные доноры) 67 % (related donors) 45 % (unrelated donors)
Cook, 2010	70	5-летняя 37 % 5-year 37 %	5-летняя 14 % 5-year 14 %	5-летняя 21 % 5-year 21 %	5-летняя 65 % 5-year 65 %	10 %	61 %
Fenske, 2013	519	5-летняя (ранняя) 62 %, 5-летняя (поздняя) 31 % 5-year (early) 62 %, 5-year (late) 31 %	5-летняя (ранняя) 55 %, 5-летняя (поздняя) 24 % 5-year (early) 55 %, 5-year (late) 24 %	1-летняя (ранняя) 25 %, 1-летняя (поздняя) 17 % 1-year (early) 25 %, 1-year (late) 17 %	5-летняя (ранняя) 15 %, 5-летняя (поздняя) 38 % 5-year (early) 15 %, 5-year (late) 38 %	н/д n/d	н/д n/d
Hamadani, 2013	202	3-летняя 25 % (МАК), 3-летняя 30 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 25 % (MAC), 3-year 30 % (RIC)	3-летняя 20 % (МАК), 3-летняя 25 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 20 % (MAC), 3-year 25 % (RIC)	3-летняя 47 % (МАК), 3-летняя 43 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 47 % (MAC), 3-year 43 % (RIC)	3-летняя 33 % (МАК), 3-летняя 32 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 33 % (MAC), 3-year 32 % (RIC)	36 % (МАК), 37 % (режим пониженной интенсивности) 36 % (MAC), 37 % (RIC)	35 % (МАК), 43 % (режим пониженной интенсивности) 35 % (MAC), 43 % (RIC)
Dietrich, 2014	80	5-летняя 34 % 5-year 34 %	н/д n/d	2-летняя 30 % 2-year 30 %	2-летняя 33 % 2-year 33 %	н/д n/d	н/д n/d
Krüger, 2014	39	5-летняя 73 % 5-year 73 %	5-летняя 67 % 5-year 67 %	24 %	15 %	57 %	15 %
Sandoval-Sus, 2018	36	5-летняя 54 % 5-year 54 %	5-летняя 49 % 5-year 49 %	2-летняя 20,1 % 2-year 20.1 %	2-летняя 22,9 % 2-year 22.9 %	37,1 %	31,7 %
Lin, 2018	42	2-летняя 78 % 2-year 78 %	2-летняя 61 % 2-year 61 %	2-летняя 20 % 2-year 20 %	2-летняя 19 % 2-year 19 %	43 %	33 %
Rule, 2018	25	2-летняя 75 % 2-year 75 %	2-летняя 56 % 2-year 56 %	2-летняя 13 % 2-year 13 %	2-летняя 21 % 2-year 21 %	н/д n/d	50 %
Robinson, 2018	324	4-летняя 40 % 4-year 40 %	4-летняя 31 % 4-year 31 %	1-летняя 24 % 1-year 24 %	5-летняя 40 % 5-year 40 %	52 %	41 %
Philipps, 2018	20	3-летняя 71 % 3-year 71 %	3-летняя 73 % 3-year 73 %	3-летняя 16 % 3-year 16 %	3-летняя 11 % 3-year 11 %	30 %	11 %

Примечание. н/д — нет данных; МАК — миелоаблативное кондиционирование.

Note. n/d — no data; MAC — myeloablative conditioning regimen.

не определены показания и сроки проведения алло-ТГСК при ЛКМ [27].

Традиционно алло-ТГСК применяется в ситуациях, когда возможности ХТ, даже с применением высокодозной ХТ и ауто-ТГСК, в лечении ЛКМ исчерпаны [28, 29]. С помощью многофакторного анализа показано негативное влияние на прогноз количества предшествующих алло-ТГСК линий терапии [25]. «Накопленная токсичность» и приобретенная после многочисленных курсов ХТ «биологическая резистентность» опухоли в дальнейшем отрицательно отражалась как на NRM, так и на смертности, связанной с лечением (treatment-related mortality, TRM) [25]. Проведение алло-ТГСК в первой линии терапии сопряжено с высокой БПВ, однако пока сохраняются риски, связанные с РТПХ и инфекционными осложнениями при проведении иммуносупрессивной терапии. Имеются единичные работы, оценивающие эффективность и токсичность алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии заболевания [29–31]. S. Rule и соавт. [30] опубликовали данные мультицентрового проспективного исследования по оценке алло-ТГСК (режим пониженной интенсивности) как консолидации после первой линии терапии у 25 больных ЛКМ. На момент проведения алло-ТГСК 11 больных находились в ПР и 14 — в ЧР заболевания. Только 2 больным было проведено более 1 линии терапии перед алло-ТГСК в связи с прогрессией заболевания на индукционном этапе. Через 100 дней после алло-ТГСК смертность составила 0 %. NRM была 13 %, однако у 9 (38 %) больных развилась острая РТПХ, у 14 (58 %) — хроническая РТПХ. Показатели выживаемости не зависели от статуса болезни перед алло-ТГСК и типа донора (совместимый родственник — 11 или неродственный — 14). При медиане наблюдения 60,5 месяца рецидивы заболевания отмечены у 9 больных. От прогрессии ЛКМ умерли 3 больных. Показатели БПВ и ОВ составили 68 и 80 % в течение 2 лет и 56 и 75 % в течение 5 лет соответственно [30]. По данным W. Krüger и соавт. [29], у 24 из 39 больных ЛКМ алло-ТГСК выполнена в первой линии терапии. Средний возраст больных составил 59 лет. Группу высокого риска по МIP1 [11] составили 6 больных. У 16 больных алло-ТГСК была выполнена от неродственных HLA-идентичных доноров, у 6 больных — после МАК. При медиане наблюдения 2,8 года 5-летняя БПВ и ОВ составили 67 и 73 %. Лучшие показатели выживаемости получены у больных в возрасте до 56 лет, при использовании МАК (5-летняя БПВ и ОВ — у 100 %). Острая РТПХ выявлена у 51 % больных, хроническая РТПХ — у 15 %. При анализе результатов алло-ТГСК, проведенном J. D. Sandoval-Sus и соавт. [31], у 7 больных ЛКМ, которым алло-ТГСК была выполнена в первой ремиссии, показатели выживаемости были лучше в сравнении с группой из 29 Р/Р больных. Медиана ОВ у больных, которым алло-ТГСК

была выполнена в первой линии, не была достигнута, в то время как в группе больных с рецидивом ЛКМ она составила 54 месяца.

С другой стороны, интенсификация индукционной терапии с последующей высокодозной консолидацией, а также интеграция таргетных препаратов в инициальные программы лечения увеличили сроки БПВ и ОВ до 8–12 лет у больных ЛКМ моложе 65 лет. Поэтому в настоящее время основными показаниями для алло-ТГСК являются Р/Р формы ЛКМ после проведения интенсивной терапии и ауто-ТГСК [27].

Рациональным подходом к терапии является выделение исходно неблагоприятных вариантов ЛКМ и разработка показаний для алло-ТГСК в качестве первой линии терапии. Скандинавская группа по изучению лимфом [5] проанализировала отдаленную выживаемость 176 больных ЛКМ после проведения интенсивной и высокодозной ХТ и факторы неблагоприятного прогноза. Была выделена группа численностью 16 % всех больных ЛКМ, в которой БПВ и ОВ не превышали 1,5 года, несмотря на интенсивную ХТ и ауто-ТГСК [5]. Достижение ПР и МОБ-негативности было возможно только у 45 и 50 % этих больных соответственно. По результатам многофакторного анализа, на прогноз в этой группе влияло только обнаружение мутаций в гене *TP53*, в отличие от стандартно применявшихся ранее факторов прогноза (MIP1, MIP1c, делеции 17p13 и *CDKN2A*, мутации генов *WHSC1*, *NOTCH1*, бластоидный вариант морфологии, индекс пролиферативной активности по Ki-67 > 30 %). Несмотря на ретроспективный дизайн исследования, авторами было высказано предложение о целесообразности проведения алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* в качестве первой линии терапии [5]. Хотя до сих пор в рекомендациях не определены показания для проведения алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* в первой линии терапии, многие ведущие эксперты указывают на необходимость такого подхода [9, 30, 32].

В основе резистентности ЛКМ *TP53+* к ХТ лежит функциональная неспособность мутированного белка p53 передавать сигнал с поврежденной ДНК в систему внутреннего пути апоптоза [6]. Поэтому любое действие, повреждающее ДНК, не только не приводит к гибели опухолевых В-лимфоцитов, но и зачастую способствует прогрессии опухоли [33]. Гиперэкспрессия циклина D1, лежащая в основе патогенеза ЛКМ, в это время постоянно «включает» клеточный цикл, несмотря на «запрещенные поломки» в генетическом аппарате клетки [34]. Рациональность применения стандартной ДНК-токсичной цитостатической терапии у больных ЛКМ *TP53+* обсуждается. Предполагается, что преодолеть резистентность возможно только с включением p53-независимых путей апоптоза опухолевых В-лимфоцитов [33]. Такими возможностями обладают ингибиторы БТК [35–37], BCL-2 [38, 39],

PI3K и циклинзависимых киназ [40], а также иммуномодуляторы, которые уже показали свою эффективность у Р/Р больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* [41–43]. По данным ряда исследований [7, 44], оптимальным является применение препаратов ингибиторов БТК и BCL2, иммуномодуляторов [43] в качестве «мостика» перед алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*. С целью достижения длительного полного ответа показана одновременная, сочетанная терапия двумя и более таргетными препаратами [7]. По данным S. Rule и соавт. [35], медиана БПВ при монотерапии ибрутинибом Р/Р больных ЛКМ *TP53+* составила 4 месяца. Увеличить длительность ответа удалось в результате сочетания терапии ибрутинибом с леналидомидом [45], а также ибрутиниба с венетоклаксом [7]. С. S. Tam и соавт. [7] исследовали результаты терапии Р/Р-форм ЛКМ после применения ибрутиниба с венетоклаксом. В группу было включено 24 больных, из которых у 12 имелась мутация в гене *TP53*. При медиане длительности ответа 9 месяцев у больных ЛКМ *TP53+* ПР была достигнута в 25 % случаев. Несмотря на применение двух эффективных при ЛКМ таргетных препаратов, были обнаружены случаи с «двойной резистентностью», связанные с мутациями в гене *SMARCA4* [8]. Поэтому единственным методом, позволяющим добиться излечения ЛКМ *TP53+*, является алло-ТГСК, а сочетанную таргетную терапию следует рассматривать только как подготовительный этап перед ее проведением [9].

R. J. Lin и соавт. [9] ретроспективно оценили эффективность алло-ТГСК в первой линии терапии (8 больных) и у Р/Р (34 больных) ЛКМ, с мутациями в гене *TP53* и без них. Из 42 больных отдельно была выделена группа из 19 больных ЛКМ с «аномалиями» в гене *TP53* (у 3 — делеция 17p, у 7 были выявлены мутации в гене *TP53* и у 9 больных определялась высокая экспрессия белка p53 (≥ 50 %) при ИГХ-исследовании). Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 24 месяца (4–119 месяцев). Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности, доноры аллогенных ГСК были неродственные полностью идентичные — 31, частично совместимые — 5, гаплоидентичные — 3. В 3 случаях в качестве источника трансплантата были использованы клетки пуповинной крови. Двухлетняя БПВ и ОВ составила 61 и 78 % соответственно. Значимой разницы в частоте развития рецидива и ОВ между группами больных ЛКМ, с наличием мутацией в гене *TP53* и без них, получено не было, а алло-ТГСК позволила нивелировать негативное влияние мутаций в гене *TP53* на прогноз больных ЛКМ. Отдельного анализа выживаемости больных ЛКМ только с мутациями в гене *TP53* после алло-ТГСК не проводилось [9]. Нет исследований по применению алло-ТГСК только у больных ЛКМ *TP53+* в первой линии терапии.

В данной работе 2 больным была выполнена алло-ТГСК после циторедуктивной ХТ первой линии, согласно протоколу «ЛКМ-2016» [13], и 1 больной — после нескольких линий терапии. Детекция мутаций в генах *TP53*, *Notch2*, а также перестроек гена *c-Myc* проводилась в момент проведения первого этапа лечения. В случае выявления описанных мутаций проводился поиск доноров, а алло-ТГСК выполнялась как интегрированный в общую схему этап лечения. Если у первых двух больных в течение 3–4 месяцев получилось найти совместимых доноров алло-ГСК, то у третьего больного этого сделать не удалось. Был проведен анализ результатов алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров у больных ЛКМ, проанализированы сравнительные результаты эффективности и токсичности алло-ТГСК от родственных и неродственных совместимых и родственных гаплоидентичных доноров при различных лимфатических опухолях, включая ЛКМ [46, 47].

A. Kanate и соавт. [47] проанализировали результаты лечения 917 больных лимфомами в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — 63 года), которым была проведена алло-ТГСК после режимов кондиционирования пониженной интенсивности (732 — от НЛА-совместимых неродственных доноров, 185 — от гаплоидентичных родственных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде). В группах сравнения было 119 и 21 больной ЛКМ соответственно). Значимых различий в ОВ, БРВ, NRM, частоте рецидивов и острой РТПХ в анализируемых группах при 3-летней медиане наблюдения отмечено не было. Кроме того, частота хронической РТПХ в группе больных, которым алло-ТГСК была выполнена от НЛА-идентичных доноров, оказалась выше, по сравнению с использованием гаплоидентичных доноров (13 и 42 % случаев соответственно) [47].

N. Ghosh и соавт. [46] проанализировали результаты 987 алло-ТГСК (режимы пониженной интенсивности) от родственных совместимых (807 больных) и гаплоидентичных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде (180 больных) при различных лимфатических опухолях (больных с ЛКМ в группах сравнения — 113 и 21 соответственно). Возраст больных был от 18 до 77 лет (средний — 55 лет). При медиане наблюдения 3 года достоверной разницы в NRM (13 и 15 %), частоте рецидивов (40 и 37 %), БРВ (48 и 48 %) и ОВ (62 и 61 %) в группах больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных НЛА-идентичных и гаплоидентичных доноров, соответственно, выявлено не было. Отмечено увеличение частоты развития хронической РТПХ у больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных НЛА-идентичных доноров (45 %), в отличие от использования гаплоидентичных доноров (12 %), при одинаковом соотношении частоты возникновения острой РТПХ (25 и 27 %) [46].

По данным С. Philippis и соавт. [48], 20 больным ЛКМ в возрасте от 35 до 71 года была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде. У 9 из 20 больных было первично-резистентное течение ЛКМ на терапии ибрутинибом, леналидомидом и бортезомибом, у 10 больных развился рецидив после ауто-ТГСК и у 1 больного — после алло-ТГСК, выполненной от родственного HLA-идентичного донора. В качестве источника трансплантата в 15 случаях были использованы стволовые клетки из периферической крови и в 5 — костномозговая взвесь. Режимы кондиционирования пониженной интенсивности перед алло-ТГСК проводили у 4 больных, немиелоаблативный режим кондиционирования был применен у 16 больных. При медиане наблюдения 22 месяца рецидив заболевания выявлен у 2 (11 %) больных, NRM составила 16 % (1 — смерть от инфекций, по 1 случаю — от острой РТПХ и хронической РТПХ), трехлетняя БПВ и ОВ составили 71 и 73 % соответственно. Через год у 68 % больных не было выявлено признаков рецидива заболевания и проявлений РТПХ [48].

Эти данные, а также отсутствие полностью совместимого донора в условиях только частичного ответа после интенсивной ХТ, дали основания для проведения алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (сына) у третьего больного, с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде. Быстрое восстановление показателей периферической крови без инфекционных осложнений, 100%-ный донорский химеризм при минимальных кожных проявлениях острой РТПХ позволяют предполагать эффективность алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров у больных ЛКМ, при отсутствии HLA-идентичных доноров.

Все трое больных в наших наблюдениях, которым была проведена алло-ТГСК, имели крайне неблагоприятный прогноз не только по клиническим шкалам (MIP1, MIP1b, MIP1c), но и по данным молекулярно-генетического анализа. Всем больным, помимо СЦИ и FISH-исследований, а также молекулярно-генетического исследования (детекция мутаций в гене *TP53* по методу Сэнгера), удалось провести расширенное таргетное секвенирование 406 онкогенов и детек-

цию 31 химерного гена. Во всех 3 наблюдениях была подтверждена транслокация t(11;14), а также мутации в гене *TP53*, с полным совпадением локализаций нуклеотидных замен, определенных ранее методом Сэнгера (у 2 из 3 больных в 7-м экзоне, в положении 248). Однако у первой больной была выявлена мутация в гене *Notch2*, что, по данным литературы [49], в сочетании с мутацией в гене *TP53* имеет предельно неблагоприятный прогноз (ОВ не превышает 1 года), несмотря на любые программы ХТ. У второй пациентки и третьего больного, помимо мутации в гене *TP53*, были выявлены мутации в гене *MLL2 (KMT2D)*, что, согласно генетической шкале G-MIP1 [50], также определяет крайне неблагоприятный прогноз (4-летняя БПВ не превышает 10 %) и резистентность к ХТ [50]. Таким образом, несмотря на развитие тяжелых инфекционных осложнений, во всех трех случаях проведение алло-ТГСК в первой линии было необходимо. Сроки наблюдения у 3 больных в ПР составили +6, +15, +40 месяцев, что значительно превышает описанные в литературе при использовании стандартной и высокодозной ХТ в прогностически неблагоприятных группах ЛКМ. Обнаружение 100%-ного донорского химеризма у всех больных, а также наличие признаков хронической РТПХ только у одной больной дает основание для продолжения работы, увеличения сроков наблюдения и числа больных ЛКМ *TP53+* после алло-ТГСК. У 2 больных ЛКМ *TP53+*, которым алло-ТГСК не была выполнена (отсутствие донора, возраст и коморбидность), была выявлена быстрая прогрессия на всех режимах ХТ и таргетной терапии со смертельным исходом в сроки от 2 до 6 месяцев.

Таким образом, проведение алло-ТГСК в первой линии у больных ЛКМ *TP53+* является сегодня единственным методом излечения этих больных и должно сразу интегрироваться в общий план лечения. При отсутствии совместимого донора возможно проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора, при равных показателях выживаемости и спектре осложнений. В перспективе после проведения алло-ТГСК оценка МОБ возможна с помощью методов таргетного секвенирования по свободной опухолевой ДНК, с целью детекции исходно выявленных мутаций, как для оценки глубины ответа, так и при необходимости для подбора таргетной терапии.

Литература

1. Sandoval-Sus J., Sotomayor E.M., Shah B.D. Mantle cell lymphoma: Contemporary diagnostic and treatment perspectives in the age of personalized medicine. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10(3): 99–115. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003.
2. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
3. Eskelund C.W., Kolstad A., Jerkeman M. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol.* 2016; 175(3): 410–8. DOI: 10.1111/bjh.14241.
4. Dreyling M., Klapper W., Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: Still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood.* 2018; 132(26): 2722–9. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737502.
5. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
6. Young K.H., Leroy K., Møller M.B. et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: An international collaborative study. *Blood.* 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783.
7. Tam C.S., Anderson M.A., Pott C. et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1211–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
8. Agarwal R., Dawson M.A., Dreyling M. et al. Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(12): 2769–81. DOI: 10.1080/10428194.2018.1457148.
9. Lin R.J., Ho C., Hilden P.D. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019; 184(6): 1006–10. DOI: 10.1111/bjh.15721.
10. Dietrich S., Dreger P., Hermine O. et al. Haploidentical stem cell transplantation for patients with lymphoma: a position statement from the Lymphoma Working Party-European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 55(2): 317–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0583-4.
11. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2): 558–65. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
12. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Кравченко С.К. Протокол терапии лимфомы из клеток мантийной зоны у пациентов моложе 65 лет. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012; 619–40.
13. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. 2018; 2: 531–56.
14. Goyal R.K., Goyal M., Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: Time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015; 19(3): 252–4. DOI: 10.1111/ptr.12433.
15. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649–55. DOI: 10.1097/00000421-198212000-00014.
16. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.

References

1. Sandoval-Sus J., Sotomayor E.M., Shah B.D. Mantle cell lymphoma: Contemporary diagnostic and treatment perspectives in the age of personalized medicine. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10(3): 99–115. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003.
2. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
3. Eskelund C.W., Kolstad A., Jerkeman M. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol.* 2016; 175(3): 410–8. DOI: 10.1111/bjh.14241.
4. Dreyling M., Klapper W., Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: Still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood.* 2018; 132(26): 2722–9. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737502.
5. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
6. Young K.H., Leroy K., Møller M.B. et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: An international collaborative study. *Blood.* 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783.
7. Tam C.S., Anderson M.A., Pott C. et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1211–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
8. Agarwal R., Dawson M.A., Dreyling M. et al. Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(12): 2769–81. DOI: 10.1080/10428194.2018.1457148.
9. Lin R.J., Ho C., Hilden P.D. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019; 184(6): 1006–10. DOI: 10.1111/bjh.15721.
10. Dietrich S., Dreger P., Hermine O. et al. Haploidentical stem cell transplantation for patients with lymphoma: a position statement from the Lymphoma Working Party-European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 55(2): 317–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0583-4.
11. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2): 558–65. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
12. Vorobyev V.I., Lorie Y.Y., Kravchenko S.K. Treatment protocol for mantle lymphoma in patients under 65 years. Programmatic treatment of blood diseases. Moscow: Praktika, 2012; 619–40 (In Russian).
13. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Gabeeva N.G., et al. Research treatment protocol for mantle lymphoma in patients under 65 years. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Moscow: Praktika, 2018, 2: 531–55 (In Russian).
14. Goyal R.K., Goyal M., Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: Time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015; 19(3): 252–4. DOI: 10.1111/ptr.12433.
15. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649–55. DOI: 10.1097/00000421-198212000-00014.
16. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.

17. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 129(1): 30–7. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.
18. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1415–25.
19. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberger D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: Molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1288–94. DOI: 10.1200/JCO.20.5.1288.
20. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019; DOI: 10.1038/s41408-019-0209-5.
21. Kröger N., Hoffknecht M., Krüger W. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 1–13. DOI: 10.1054/ble.1999.0125.
22. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: Molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*. 1999; 10(11): 1293–9. DOI: 10.1023/A:1008380527502.
23. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4407–12. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.501.
24. Robinson S.P., Goldstone A.H., Mackinnon S. et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000; 110(1): 12–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02075.x.
25. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009; 113(18): 4144–52. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184200.
26. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., El-Asmar J. et al. Reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: A systematic review. *Futur Oncol*. 2016; 12(22): 2631–42. DOI: 10.2217/fo-2016-0146.
27. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(10): 1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
28. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: Analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
29. Krüger W.H., Hirt C., Basara N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—Final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol*. 2014; 93(9): 1587–97. DOI: 10.1007/s00277-014-2087-z.
30. Rule S., Cook G., Russell N.H. et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 999–1005. DOI: 10.1111/bjh.15723.
31. Sandoval-Sus J.D., Faramand R., Chavez J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(2): 309–16. DOI: 10.1080/10428194.2018.1468894.
32. Lachance S., Molucon-Chabrot C., Busque L. et al. First line allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2009; 114: 3366. DOI: 10.1182/blood.v114.22.3366.3366.
17. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 129(1): 30–7. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.
18. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1415–25.
19. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberger D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: Molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1288–94. DOI: 10.1200/JCO.20.5.1288.
20. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019; DOI: 10.1038/s41408-019-0209-5.
21. Kröger N., Hoffknecht M., Krüger W. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 1–13. DOI: 10.1054/ble.1999.0125.
22. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: Molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*. 1999; 10(11): 1293–9. DOI: 10.1023/A:1008380527502.
23. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4407–12. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.501.
24. Robinson S.P., Goldstone A.H., Mackinnon S. et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000; 110(1): 12–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02075.x.
25. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009; 113(18): 4144–52. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184200.
26. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., El-Asmar J. et al. Reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: A systematic review. *Futur Oncol*. 2016; 12(22): 2631–42. DOI: 10.2217/fo-2016-0146.
27. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(10): 1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
28. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: Analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
29. Krüger W.H., Hirt C., Basara N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—Final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol*. 2014; 93(9): 1587–97. DOI: 10.1007/s00277-014-2087-z.
30. Rule S., Cook G., Russell N.H. et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 999–1005. DOI: 10.1111/bjh.15723.
31. Sandoval-Sus J.D., Faramand R., Chavez J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(2): 309–16. DOI: 10.1080/10428194.2018.1468894.
32. Lachance S., Molucon-Chabrot C., Busque L. et al. First line allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2009; 114: 3366. DOI: 10.1182/blood.v114.22.3366.3366.

33. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y. et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood*. 2012; 119(16): 3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
34. Cortelazzo S., Ponzoni M. Mantle cell lymphoma. *Oncol Hamatol*. 2020; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
35. Rule S., Dreyling M., Goy A. et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019; 104(5): e211–4. DOI: 10.3324/haematol.2018.205229.
36. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10020): 770–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
37. Wang M., Jain P., Lee H.L. et al. Frontline treatment with ibrutinib plus rituximab (IR) followed by short course R-Hypercvad/MTX is extremely potent and safe in patients (age \leq 65 years) with mantle cell lymphoma (MCL)—results of phase-II window-1 clinical trial. *Blood*. 2019, 134(Suppl. 1): 3987. DOI: 10.1182/blood-2019-126044.
38. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F. et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 826–33. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
39. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol*. 2019; 94(1): E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331.
40. Sun M., Zhang H. Therapeutic antibodies for mantle cell lymphoma: A brand-new era ahead. *Heliyon*. 2019; 5(3): e01297. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01297.
41. Wang M., Schuster S.J., Phillips T. et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 1–8. DOI: 10.1186/s13045-017-0537-5.
42. Goy A., Sinha R., Williams M.E. et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3688–95. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
43. Morabito F., Skafi M., Recchia A.G. et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(5): 487–94. DOI: 10.1080/14656566.2018.1561865.
44. Dreger P., Michallet M., Bosman P. et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 44–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-4.
45. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M. et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multi-centre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5(3): e109–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
46. Ghosh N., Karmali R., Rocha V. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26): 3141–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3476.
47. Kanate A.S., Mussetti A., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127(7): 938–47. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671834.
48. De Philippis C., Mariotti J., Bouabdallah R. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma using post-transplan-
33. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y. et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood*. 2012; 119(16): 3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
34. Cortelazzo S., Ponzoni M. Mantle cell lymphoma. *Oncol Hamatol*. 2020; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
35. Rule S., Dreyling M., Goy A. et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019; 104(5): e211–4. DOI: 10.3324/haematol.2018.205229.
36. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10020): 770–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
37. Wang M., Jain P., Lee H.L. et al. Frontline treatment with ibrutinib plus rituximab (IR) followed by short course R-Hypercvad/MTX is extremely potent and safe in patients (age \leq 65 years) with mantle cell lymphoma (MCL)—results of phase-II window-1 clinical trial. *Blood*. 2019, 134(Suppl. 1): 3987. DOI: 10.1182/blood-2019-126044.
38. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F. et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 826–33. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
39. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol*. 2019; 94(1): E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331.
40. Sun M., Zhang H. Therapeutic antibodies for mantle cell lymphoma: A brand-new era ahead. *Heliyon*. 2019; 5(3): e01297. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01297.
41. Wang M., Schuster S.J., Phillips T. et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 1–8. DOI: 10.1186/s13045-017-0537-5.
42. Goy A., Sinha R., Williams M.E. et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3688–95. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
43. Morabito F., Skafi M., Recchia A.G. et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(5): 487–94. DOI: 10.1080/14656566.2018.1561865.
44. Dreger P., Michallet M., Bosman P. et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 44–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-4.
45. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M. et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multi-centre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5(3): e109–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
46. Ghosh N., Karmali R., Rocha V. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26): 3141–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3476.
47. Kanate A.S., Mussetti A., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127(7): 938–47. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671834.
48. De Philippis C., Mariotti J., Bouabdallah R. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma using post-transplan-

tation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2018; 132: 5748. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117005.

49. Beà S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.

50. Ferrero S., Rossi D., Rinaldi A. et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1604–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.

Информация об авторах

Дарья Александровна Королева*, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru, тел.: +7 (495) 612-44-72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Нелли Георгиевна Габеева, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационаром, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Вера Алексеевна Васильева, кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Белла Вениаминовна Бидерман, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

tation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2018; 132: 5748. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117005.

49. Beà S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.

50. Ferrero S., Rossi D., Rinaldi A. et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1604–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru, tel.: +7 (495) 612-44-72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>.

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Mikhail Yu. Drovov, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation; Head of the Department of Immunotherapy and Post-BMT Complications, National Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunotherapy with Day BMT Hospital Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Centre for Hematology, e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Светлана Валерьевна Цыганкова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории палео- и этногенетики Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»,
e-mail: svetlana.tsygankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-3702>

Евгения Станиславовна Булыгина, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ресурсного центра молекулярно-клеточной биологии Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»,
e-mail: eugenia.bulygina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3795-0571>

Геннадий Мартинович Галстян, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Андрей Борисович Судариков, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Татьяна Никифоровна Обухова, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Лариса Анатольевна Кузьмина, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Евгений Евгеньевич Звонков, доктор медицинских наук, заведующий отделением высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Svetlana V. Tsygankova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Paleo- and Ethnogenetics, NBICS Nature-like Technologies Complex, National Research Center "Kurchatov Institute",
e-mail: svetlana.tsygankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-3702>

Evgeniya S. Bulygina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Resource Center for Molecular Cell Biology, NBICS Nature-like Technologies Complex, National Research Center "Kurchatov Institute",
e-mail: eugenia.bulygina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3795-0571>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, National Research Centre for Hematology,
e-mail: a.sudarikov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Centre for Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Eugene E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Елена Николаевна Паровичникова, доктор медицинских наук, заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Валерий Григорьевич Савченко, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.03.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 07 Mar 2020

Accepted 27 Oct 2020

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-501-513>



РАЗВИТИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ОДНОЙ БОЛЬНОЙ

Рыбина О. В.^{1,*}, Шавель Ю. А.¹, Петренко А. А.², Галайко М. В.¹, Литвиненко М. С.¹, Егорков В. Е.¹, Губкин А. В.¹

¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», 129128, Москва, Россия

²ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Множественная миелома (ММ) и хронический миелолейкоз (ХМЛ) — два гематологических заболевания, возникающие вследствие опухолевой трансформации лимфоидной и миелоидной клеток-предшественниц и не имеющие общую клетку-предшественницу. Оба заболевания крайне редко встречаются у одного больного.

Цель — описать клиническое наблюдение больной, у которой через несколько месяцев после начала лечения ММ был выявлен ХМЛ.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение диагностики ММ и ХМЛ у одной больной в возрасте 62 лет. Первично диагностирована ММ, проведено 5 курсов по программе VD. В связи с выраженной полинейропатией лечение было прекращено. Больная была переведена на поддерживающую терапию талидомидом. Через 12 месяцев от начала терапии талидомидом был диагностирован ХМЛ *BCR-ABL* (p190) и *BCR-ABL* (p210). Проводилась терапия иматинибом, с кратковременным эффектом, в дальнейшем переведена на терапию дазатинибом. Через 16 месяцев от начала терапии дазатинибом диагностирован рецидив ММ и прогрессия ХМЛ.

Ключевые слова: множественная миелома, хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия, лучевая терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность: авторы выражают благодарность коллективу клинико-диагностической лаборатории ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в проведении исследования.

Для цитирования: Рыбина О.В., Шавель Ю.А., Петренко А.А., Галайко М.В., Литвиненко М.С., Егорков В.Е., Губкин А.В. Развитие множественной миеломы и хронического миелолейкоза у одной больной. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 501–513. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-501-513>

COEXISTENCE OF MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC MYELOLEUKOSIS IN ONE PATIENT

Rybina O. V.^{1,*}, Shavel Yu. A.¹, Petrenko A. A.², Galaiko M. V.¹, Litvinenko M. S.¹, Egorkov V. E.¹, Gubkin A. V.¹

¹Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", 129128, Moscow, Russian Federation

²Botkin Moscow City Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Multiple myeloma (MM) and chronic myelogenous leukaemia (CML) are two haematological malignancies developing through tumour transformation of lymphoid and myeloid progenitor cells, respectively, not sharing a common ancestry. Coexistence of the two diseases is extremely rare.

Aim. Clinical description of a patient diagnosed with CML in a few months after start of MM therapy.

Main findings. We report a clinical case of MM and CML in a 62 years-old female patient. MM was diagnosed newly and followed by 5 VD chemotherapy cycles. Treatment discontinued due to severe polyneuropathy. The patient was transferred to thalidomide maintenance therapy. CML was diagnosed 12 months after initiation of thalidomide therapy: *BCR-ABL* (p190), *BCR-ABL* (p210). Since imatinib produced short-term effect, dasatinib therapy was started. Following 16 months after the onset of dasatinib therapy, MM relapse and CML progression were diagnosed.

Keywords: multiple myeloma, chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors, chemotherapy, radiation therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgements: the authors are grateful to the team of the Clinical and Diagnostic Laboratory at the Central Clinical Hospital "RZD-Medicine" and staff of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, for help in conducting research.

For citation: Rybina O.V., Shavel Yu.A., Petrenko A.A., Galaiko M.V., Litvinenko M.S., Egorkov V.E., Gubkin A.V. Coexistence of multiple myeloma and chronic myeloleukosis in one patient. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2020; 65(4): 501–513 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-501-513>

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются атипичные плазматические клетки, секретирующие моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ в России в 2017 г. составила 2,8 на 100 тыс. населения, возрастная медиана заболеваемости — 63,7 года [1]. По оценкам Американского онкологического общества, за последнее десятилетие показатели заболеваемости ММ существенно не изменились; по прогнозам в 2020 г. в США будут диагностированы 32 270 новых случаев ММ (17 530 — у мужчин и 14 740 — у женщин). Риск заболеть в течение жизни составляет 1/132 (0,76 %) [2].

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — миелолипролиферативное заболевание, возникающее в результате приобретенной хромосомной транслокации (9;22) (филадельфийская хромосома) в плюрипотентной стволовой клетке. Частота встречаемости в 2017 г. составила 1–2 случая на 100 тыс. взрослого населения [3]. По данным Американского онкологического общества [2], у 1 из 526 человек в течение жизни будет установлен диагноз ХМЛ (0,19 %). Медиана возраста при установке заболевания составляет около 64 лет.

Возникновение одновременно обоих заболеваний у одного человека — крайне редкое событие, так как обе патологии возникают вследствие опухолевой

трансформации различных гемопоэтических клеточных линий и не имеют общую клетку-предшественницу [4]. Генез возникновения ММ и ХМЛ у одного человека в настоящее время остается до конца неясным, однако существует несколько гипотез, пытающихся объяснить данный феномен [5–9].

Цель работы — описать клиническое наблюдение больной, у которой через несколько месяцев после начала лечения ММ был выявлен ХМЛ.

Клиническое наблюдение

Больная Л., 62 лет, впервые госпитализирована в отделение гематологии ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко в июле 2016 г. с жалобами на выраженный болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, в ребрах. Перед госпитализацией в амбулаторных условиях ей выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи. В сыворотке крови патологических градиентов не выявлено, однако выявлены гипогаммаглобулинемия (иммуноглобулин G — 67 Ед/л, иммуноглобулин М — 43 Ед/л, иммуноглобулин А — 18 Ед/л), β_2 -микроглобулин — 2,63 мг/л, криоглобулины не обнаружены. В моче выявлен белок Бенс-Джонса k — 0,9 г/л (2,02 г/сут). Ранее больная наблюдалась по месту жительства в связи с псориазом, осложненным псориатическим артритом; дегенеративным сочетанным аортально-митральным пороком сердца (комбинированный порок аортального клапана с преобладанием стеноза, умеренная недостаточность митрального клапана).

При обследовании в ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко в клиническом анализе крови выявлены анемия до 102 г/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 41 мм/час. Концентрации лейкоцитов и тромбоцитов крови находились в пределах референсных значений, формула крови была без изменений. При биохимическом исследовании крови обнаружены гиперкальциемия (кальций — 2,69 ммоль/мкл), признаки почечной недостаточности, при этом не было гиперпротеинемии и гипоальбуминемии. В пунктате костного мозга выявлено 6 % плазматических клеток (рис. 1), при гистологическом исследовании костного мозга межбалочные пространства были широкие, деятельный костный мозг преобладал над жировым и был представлен всеми тремя ростками кроветворения, обнаружены множественные плазмоцитоидные клеточные элементы, в том числе двуядерные, лежавшие изолированно и формирующие обширные скопления. По результатам рентгенологического обследования выявлены признаки деструктивных изменений в обеих плечевых костях, переломы в третьем и четвертом ребрах слева. Деструктивной патологии костей черепа и таза не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии позвоночника обнаружены компрессионные переломы Th_{XII} и L_I позвонков (рис. 2). На основании результатов проведенного обследования был

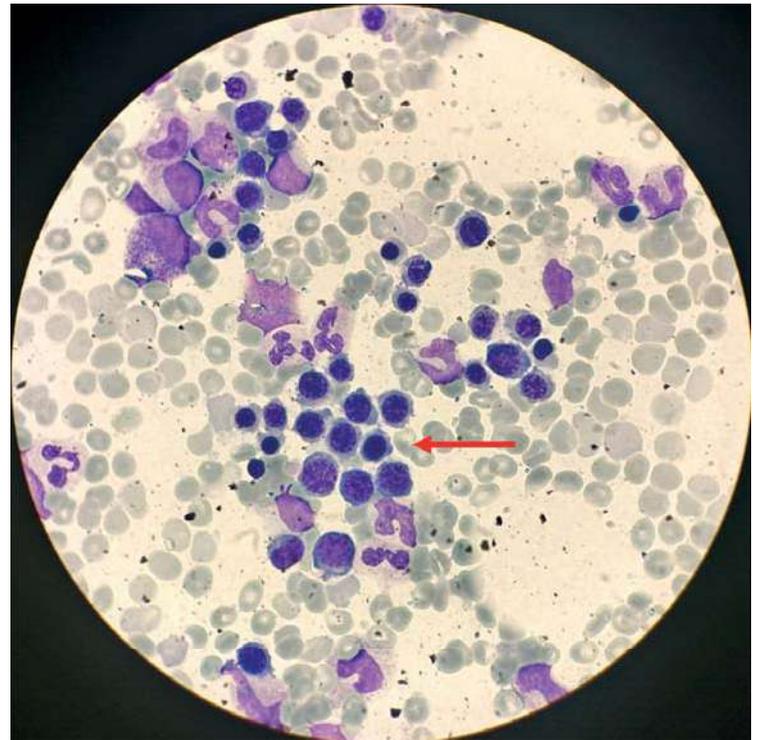


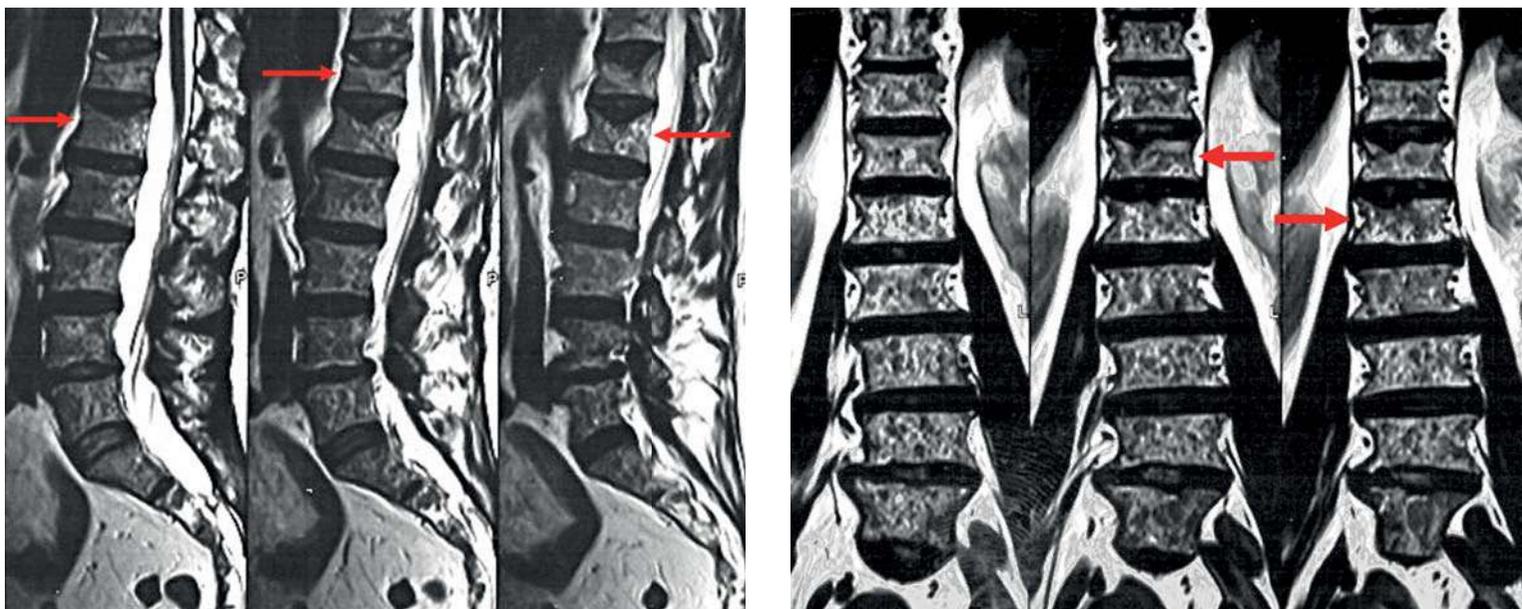
Рисунок 1. Пунктат костного мозга с увеличенным количеством атипичных плазматических клеток. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$

Figure 1. Bone marrow punctate with increased population of atypical plasmacytes. Haematoxylin-eosin, $\times 100$

установлен диагноз: «Множественная миелома, протекающая с протеинурией Бенс-Джонса k, распространенным остеодеструктивным процессом — IIА стадия (Durie — Salmon) [1], I стадия (ISS) [1], осложненная компрессионными переломами Th_{XII} и L_I позвонков, переломами третьего и четвертого ребер слева».

Больной проведена лучевая терапия (суммарная очаговая доза — 20 Гр) на область Th_{XII}–L_I позвонков и начата терапия по программе VD (бортезомиб 1,3 мг/м²/сут, дексаметазон 40 мг/сут в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни терапии). После 4 курсов лечения белок Бенс-Джонса в моче не определялся, констатирована иммунохимическая ремиссия. В то же время после проводимой терапии появились и постепенно нарастали снижение чувствительности кожи ладоней и подошв, судороги в икроножных мышцах, боли в проекции стоп и кистей, сохранявшиеся в покое и ночное время. Диагностирована периферическая полинейропатия II–III степени по NCI CTC [10]. Больной было начато лечение витаминами группы B, прегабалином и α -липоевой кислотой, а также проведен пятый курс по программе VD. Однако явления полинейропатии сохранялись, в связи с чем было принято решение прервать химиотерапию.

С ноября 2016 г. в течение 12 месяцев проводилась терапия талидомидом в дозе 100 мг/сут. В ноябре 2017 г., т. е. через 17 месяцев после установления диагноза ММ, при обследовании было констатировано, что сохранялась ремиссия ММ (белок Бенс-Джонса в моче не определялся, концентрация свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови была в пределах



А А

Б Б

Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника. Компрессионные переломы 12-го грудного и 1-го поясничного позвонков (указаны стрелками). А — сагиттальная проекция; Б — фронтальная проекция

Figure 2. Magnetic resonance imaging of lumbosacral spine. Compression fractures of 12th thoracic and 1st lumbar vertebrae (arrows). A — sagittal projection; B — frontal projection

нормы, соотношение к/λ-СЛЦ не нарушено), но в гемограмме впервые появились лейкоцитоз ($50,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($24 \times 10^9/\text{л}$), концентрация гемоглобина составила 123 г/л, СОЭ — 8 мм/час. В формуле крови отмечен сдвиг влево до бластных форм (бластные клетки — 2 %, миелоциты — 10 %, метамиелоциты — 6 %, палочкоядерные нейтрофилы — 14 %, сегментоядерные нейтрофилы — 44 %, эозинофилы — 1 %, базофилы — 2 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 9 %). В биохимическом анализе крови выявлено повышение концентрации лактатдегидрогеназы сыворотки до 1224 Ед/л; гиперпротеинемия, гиперкальциемия, почечная функция была не нарушена. В миелограмме бластные клетки составили 2,5 %, пунктат был гиперклеточный с расширенным гранулоцитарным ростком. Плазматические клетки в пунктате костного мозга не обнаружены (рис. 3). С целью уточнения диагноза больной была выполнена трепанобиопсия костного мозга. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костные балки были утолщены за счет напластования остеоида на эндост, костномозговые полости широкие, в них — резко гиперклеточный относительно возрастной нормы костный мозг, что было обусловлено расширением гранулоцитарного ростка. Гранулоцитарный росток был с дефицитом созревания, признаками нарушения зональности клеток зрелого и промежуточного пулов, представлен элементами промежуточного пула, вне зон эндоста были видны разрозненно расположенные элементы с незрелой/бластной морфологией. Зрелые клетки определялись в уменьшенном количестве, были видны скопления клеток эозинофильной генерации. Больной было выполнено цитогенетическое исследование клеток пе-

риферической крови, по результатам которого выявлена транслокация $t(9;22)(q34;q11.2)$. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) показала наличие в 17,68 % клеток химерного гена *BCR-ABL* (p190) и в 89,73 % — химерного гена *BCR-ABL* (p210). При ультразвуковом исследовании гепатоспленомегалии и другой патологии органов брюшной полости не обнаружили. На основании результатов исследований у больной был диагностирован Ph-позитивный ХМЛ, хроническая фаза. С января 2018 г. начата терапия иматинибом в редуцированной в связи с тромбоцитопенией дозе 400 мг/сут. При обследовании в апреле 2018 г. уровень *BCR-ABL* (p210) снизился до 9,62 %, химерный ген *BCR-ABL* (p190) не определялся. Ph-хромосома при стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга не выявлялась. Диагностирован полный цитогенетический ответ. Однако в результате терапии ингибитором тирозинкиназы (ИТК) сохранялась стойкая тромбоцитопения (минимально $24 \times 10^9/\text{л}$), требовавшая проведения заместительной терапии концентратами тромбоцитов. Остальные показатели крови оставались в пределах нормальных значений. При этом не было признаков прогрессии ММ, сохранялась иммунохимическая ремиссия заболевания.

При обследовании в январе 2019 г. сохранялась тромбоцитопения $36-43 \times 10^9/\text{л}$. По данным FISH, в костном мозге уровень химерного гена *BCR-ABL* (p210) составил 2,1 %, вновь появился химерный ген *BCR-ABL* (p190) — уровень 0,04 %. Выполнен мутационный анализ гена *BCR-ABL* (p210), при котором мутации не обнаружены.

В январе 2019 г. больная была переведена на терапию дазатинибом в дозе 140 мг/сут. При обследовании

в мае 2019 г. уровень химерного гена *BCR-ABL* (p210) снизился до 0,171 %, *BCR-ABL* (p190) не определялся. Ph-хромосома не выявлена. Сохранялась умеренная тромбоцитопения $56\text{--}78 \times 10^9/\text{л}$.

В сентябре 2019 г. при обследовании отмечено уменьшение *BCR-ABL* (p210) до 0,064 %, остальные показатели были без динамики. У больной был диагностирован большой молекулярный ответ и продолжена терапия дазатинибом. По данным иммунохимического исследования крови и мочи, в сентябре 2019 г. секрети парпротеина и белка Бенс-Джонса не выявлено, сохранялась иммунохимическая ремиссия ММ.

В январе 2020 г. появилась и прогрессивно нарастала слабость, появилась одышка. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены правосторонний гидроторакс до переднего отрезка 4-го ребра, диффузное уплотнение легочной ткани средней доли, в левом легком очаговых и инфильтративных изменений не было. Выполнена плевральная пункция, эвакуировано 450 мл трансудата. Ситуация была расценена как осложнение терапии дазатинибом, доза дазатиниба была уменьшена до 70 мг в день. По результатам рентгенографии органов грудной клетки в феврале и марте 2020 г. сохранялся базальный правосторонний гидроторакс без тенденции к нарастанию.

При обследовании в апреле 2020 г. в гемограмме концентрации лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина оставались в пределах нормальных значений, сохранялась изолированная тромбоцитопения ($63\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$). По данным иммунохимического исследования, в моче выявлен белок Бенс-Джонса к, концентрация СЛЦ в сыворотке составила 625 мг/л, с мочой выделялось 0,16 г/сут, имелась вторичная гипогаммаглобулинемия. По данным гистологического исследования костного мозга, костный мозг был гиперклеточный, имелась выраженная интерстициально-очаговая межтрабекулярная и паратрабекулярная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками; миелопоэз был представлен тремя ростками: гранулоцитарный росток в умеренном количестве, представлен клеточными элементами разной степени зрелости, эритроидный росток был сужен, представлен мелкими скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда; мегакариоциты немногочисленны, располагались неравномерно разрозненно, межтрабекулярно, обычного и небольшого размера с полиморфными ядрами. При молекулярно-цитогенетическом исследовании в 5 % клеток была выявлена транслокация (9;22). Таким образом, у больной диагностированы рецидив ММ и прогрессия ХМЛ. В настоящее время проводится обследование, после чего будет принято решение о выборе тактики терапии.

Обсуждение

ММ и ХМЛ редко встречаются у одного больного. Подобная клиническая ситуация представляет интерес с точки зрения терапии и прогноза выживаемости

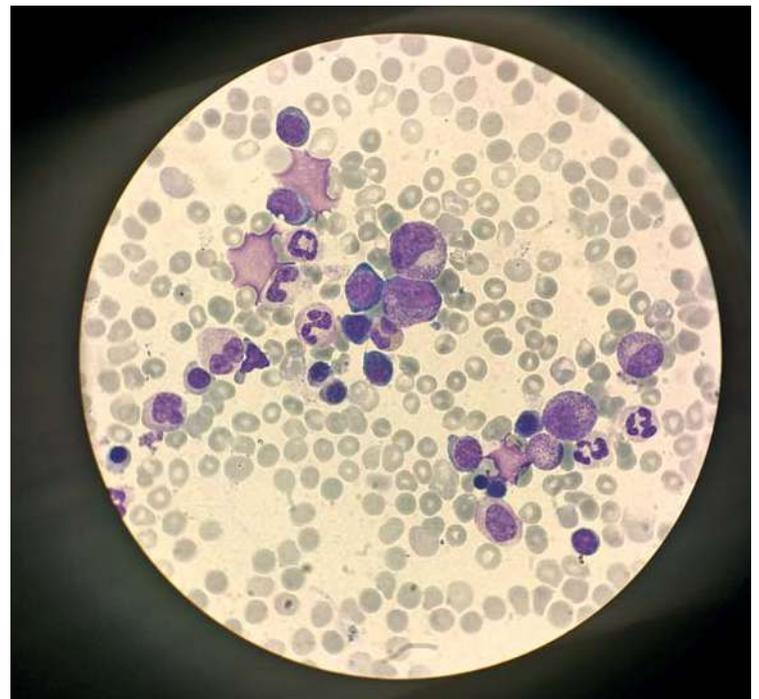


Рисунок 3. Пунктат костного мозга к моменту установления хронического миелолейкоза. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$

Figure 3. Bone marrow punctate at diagnosis of chronic myelogenous leukaemia. Haematoxylin-eosin, $\times 100$

больного [11, 12]. К настоящему времени в литературе описано немногим более 30 наблюдений развития обоих заболеваний у одного больного, в 13 из них ММ и ХМЛ диагностированы одномоментно (табл. 1). У 11 из 33 больных, включая настоящее клиническое наблюдение, первично была диагностирована ММ, у 10 больных изначально был диагностирован ХМЛ. Обращает на себя внимание примерно равное количество больных в каждой когорте, что ставит под сомнение теорию возникновения второго заболевания (ХМЛ либо ММ) в результате терапии первого заболевания. В большинстве клинических наблюдений при диагностике ХМЛ выявлен химерный ген *BCR-ABL* (p210). В приведенном клиническом наблюдении с помощью FISH были выявлены сразу два варианта химерного гена: *BCR-ABL* (p190) и *BCR-ABL* (p210), что ранее не было описано. Анализ эффективности вариантов проведенной терапии показал преимущество применения ингибиторов протеасом (бортезомиба) и иммуномодуляторов (талидомида, леналидомида) при лечении ММ и ИТК (иматиниба, нилотиниба, дазатиниба) — при лечении ХМЛ. Выбранная схема лечения, включавшая ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, позволила достичь иммунохимической ремиссии ММ и сохранять ее на протяжении 3 лет, а применение дазатиниба привело к достижению большого молекулярного ответа. Однако в результате проводимой терапии дазатинибом и талидомидом у больной в течение длительного времени сохранялась изолированная тромбоцитопения. Прогрессия ХМЛ и рецидив ММ не отразились на гемограмме: концентрации лейкоцитов, гемоглобина

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical patient profile

#, ref	Возраст/ пол Age/ Gender	Возникновение заболеваний Onset of disease		ММ MM		ХМЛ CML		Терапия Treatment		Результат Result			
		Очередность Sequence	Время до второй болезни, мес. Time before onset of second disease, mo	Тип секреции Secretion type	Деструкция костей Bone destruction	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Тип белкового гена BCR-ABL Protein type of chimeric BCR-ABL gene	ММ MM	ХМЛ CML	Лучевая терапия Radiation therapy	ММ MM	ХМЛ CML	
1 [13]	58/М 58/M		-	IgG-k ББД-к IgG-k B μ P-k	+	140	н/д n/d	MP	НУ→БУ+ тиогуанин HU→BU+ tioguanine	+	н/д n/d	н/д n/d	
2 [14]	72/Ж 72/F		-	IgG-k ББД-к IgG-k B μ P-k	-	161,4	p210	Int α → виндезин+P Int α → vindesine + P	Int α → HU+P	-	П Pr	БК BC	
3 [15]	81/М 81/M		-	IgA-k	+	28,7	н/д n/d	MP	Не проводилась None	-	П Pr	н/д n/d	
4 [16]	66/М 66/M		-	IgG-k СЛЦ-к в моче IgG-k FLC-k in urine	+	171	p210	MP→P	HU→Int α → Бу HU→Int α → BU	-	П Pr	СТ SD	
5 [17]	85/Ж 85/F	Оба заболевания диагностированы одновременно / Simultaneous diagnosis	-	IgG- λ	н/д n/d	8,1	p210	н/д n/d	н/д n/d	н/д n/d	-	-	
6 [6]	71/Ж 71/F		-	IgG-k	-	12,7	н/д n/d	MP→VD→Cycl→Rd	Ima	Ima	-	ЧР PR	ПМО CMR
7 [11]	64/Ж 64/F		-	IgA-k	-	27,2	p210	VD	Ima	Ima	-	СТ SD	БМО MMR
8 [12]	60/М 60/M		-	IgG-k	+	42,7	н/д n/d	RVD→RD→VD	HU→Daz	HU→Daz	+	СТ SD	БМО MMR
9 [18]	77/М 77/M		-	IgA- λ	+	6,2	p210	V	Терапия не указана Not detailed	Терапия не указана Not detailed	+	н/д n/d	н/д n/d
10 [19]	51/Ж 51/F		-	IgG (тип СЛЦ не указан) IgG (FLC type not detailed)	+	н/д n/d	н/д n/d	VD	Ima	-	ЧР PR	КГР CHR	
11 [20]	88/М 88/M		-	IgD-k	-	40	н/д n/d	RVD	Ima	-	ЧР PR	н/д n/d	
12 [21]	42/Ж 42/F		-	IgG-k, IgG- λ	+	37	н/д n/d	MP→терапия с V MP→therapy with V	Int α → Ima	MP→VD→Cycl→Rd	ЧР→П PR→Pr	ПЦО CCyR	
13 [8]	64/М 64/M		-	IgA- λ	+	13,1	н/д n/d	TD	Не проводилась None	-	PE R	-	

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

#, ref	Возраст/ пол Age/ Gender	Возникновение заболеваний Onset of disease		ММ MM		ХМЛ CML		Терапия Treatment		Результат Result		
		Очередность Sequence	Время до второй болезни, мес. Time before onset of second disease, mo	Тип секретиции Secretion type	Деструкция костей Bone destruction	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Тип белка химерного гена BCR-ABL Protein type of chimeric BCR-ABL gene	ММ MM	ХМЛ CML	Лучевая терапия Radiation therapy	ММ MM	ХМЛ CML
14 [22]	77/М 77/M		33	ББД в моче B β P in urine	-	145	н/д n/d	Не проводилась None	6-МП 6-MP	-	-	СТ→П SD→Pr
15 [23]	71/М 71/M		24	IgG-k	+	40,8	н/д n/d	MP	HU	+	СТ→П SD→Pr	-
16 [24]	70/М 70/M		33	IgG-k/ ББД-k IgG-k/B β P-k	-	25,2	н/д n/d	Не проводилась None	н/д n/d	н/д n/d	-	-
17 [25]	47/М 47/M	Первично диагностиро- вана мно- жественная миелома Multiple myeloma primarily	33	ББД-k B β P-k	+	23,9	н/д n/d	Не указана Not detailed	н/д n/d	н/д n/d	-	-
18 [26]	61/М 61/M		18	IgA-k	+	7,3	p210	VTD → ауто-ТГСК VTD → auto-HSCT	Ima	-	ПР CR	ПМО CMR
19 [27]	62/Ж 62/F		17	IgG-k	+	37,1	p210	D→VCD → VCDD → VRD → Rd	н/д n/d	+	ОХЧР VGPR	ПЦО CCyR
20 [7]	63/М 63/M		34	IgG- λ	+	87,7	н/д n/d	VD → Ауто-ТГСК → Rd VD → auto-HSCT → Rd	Ima → Nilo	-	ОХЧР VGPR	ПМО CMR
21 [28]	68/М 68/M	55	IgGL+IgGk	+	118,1	p210	VAD	Ima	+	ОХЧР VGPR	БМО MMR	
22 [9]	39/Ж 39/F	30	-СЛЦ- λ FLC- λ	+	40,2	н/д n/d	VCD → ауто-ТГСК VCD → auto-HSCT	Ima → Nilo	+	ПР CR	КРР CHR	
23 [29]	76/М 76/M	28	IgG-k	+	35,8	p190				-	ЧР PR	П Pr

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

#, ref	Возраст/ пол Age/ Gender	Возникновение заболеваний Onset of disease		ММ MM		ХМЛ CML		Терапия Treatment		Лечебая терапия Radiation therapy		Результат Result	
		Очередность Sequence	Время до вто- рой болезни, мес. Time before onset of second disease, mo	Тип секре- ции Secretion type	Де- струкция костей Bone destruction	Лейкоци- ты крови, x10 ⁹ /л WBC, x10 ⁹ /L	Тип белка хи- мерного гена BCR-ABL Protein type of chimeric BCR- ABL gene	ММ MM	ХМЛ CML	ММ MM	ХМЛ CML	ММ MM	ХМЛ CML
24 [30]	65/Ж 65/F		113	IgG-k	+	43	н/д n/d	Мелфалан Melphalan	БУ BU	+	ЧР PR	ЧР PR	
25 [31]	71/М 71/M		38	ББД-λ BJP-λ	-	н/д n/d	н/д n/d	Не указана Not detailed	Int α → Ima	-	н/д n/d	н/д n/d	
26 [32]	68/М 68/M		20	IgG-λ	-	н/д n/d	p210	MP	Int α → Ima	-	ПР CR	ПМО CMR	
27 [33]	76/М 76/M		14	IgA-k	-	н/д n/d	p210	MP	Int α → Ima	-	ПР CR	П Pr	
28 [34]	57/Ж 57/F	Первично ди- агностирован хронический миелолейкоз Chronic myeloid leukaemia primarily	65	IgA-k	-	52,38	p210	TD → VAD → терапия спасения с V TD → VAD → salvage therapy with V	Ima	-	ПР → П CR → Pr	ПМО CMR	
29 [4]	72/Ж 72/F		3	IgG-k, ББД-k IgG-k BJP-k	-	31,3	p210	Не проводилась Not carried out	Ima	-	-	-	БМО MMR
30 [5]	66/М 66/M		48	СЛЦ-k FLC-k	+	н/д n/d	н/д n/d	VD → ауто-ITCK → VRD → VTD-PACE → BEAM-VRD-Cysp → BEAM-VTD-Cysp VD → auto-HSCT → VRD → VTD-PACE → BEAM-VRD-Cysp- >BEAM-VTD-Cysp	Ima	+	ПР CR	ПМО CMR	
31 [28]	63/Ж 63/F		33	IgG-k	+	17,8	p210	VD → → Rd	Ima	+	ОХЧР VGPR	ПМО CMR	
32 [35]	76/М 76/M		38	IgA-λ	-	18,8	н/д n/d	Не проводили None	Ima	-	-	БМО MMR	
33 [36]	61/М 61/M		96	IgA-λ	+	135,4	p210	Не проводили None	Ima	-	-	ПМО CMR	

Примечание. М — мужчина, Ж — женщина, МР — мелфалан + преднизолон, ИУ — монотерапия гидроксимочевой, Int α — интерферон-α, P — преднизолон, VD — бортезомиб + дексаметазон, Ima — иматиниб, RD — леналидомид + дексаметазон, V — бортезомиб (велекед), Nilo — nilotinib, Daz — дазатиниб, VRD — леналидомид + бортезомиб + дексаметазон + талидомид, TD — талидомид + дексаметазон, VCDD — бортезомиб + циклофосфамид + этопозид, Сусп — цисплатин, VAD — винкристин + доксорубин, Сусл — циклофосфамид + дексаметазон, VTD-PACE — бортезомиб + талидомид + дексаметазон + цисплатин + доксорубин + циклофосфамид + этопозид, Сусп — цисплатин, VAD — винкристин + доксорубин + преднизолон, Ауто-ITCK — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, П — прогрессия, БК — бластный криз, СТ — стабилизация, ЧР — частичная ремиссия, ОХЧР — полная ремиссия, ПР — полная ремиссия, ББД — белок ответ, ПМО — полный молекулярный ответ, БМО — большой молекулярный ответ, КР — клинико-гематологическая ремиссия, РЕ — резистентность, ПР — полная ремиссия, ББД — белок Бенс-Джонса, н/д — нет данных, Бу — бусульфан, СЛЦ — свободные легкие цепи.

Note. M — male, F — female, MP — melphalan + prednisolone, HU — hydroxyurea monotherapy, Int α — interferon-α, P — prednisolone, VD — bortezomib + dexamethasone, Ima — imatinib, RD — lenalidomide + dexamethasone, V — bortezomib (Velcade), Nilo — nilotinib, Daz — dasatinib, VRD — lenalidomide + bortezomib + dexamethasone, TD — thalidomide + dexamethasone, VCDD — bortezomib + cyclophosphamide + etoposide, CycI — cyclophosphamide monotherapy, VTD-PACE — bortezomib + thalidomide + dexamethasone + cisplatin + doxorubicin + cyclophosphamide + etoposide, VAD — vincristine + doxorubicin + prednisolone, auto-HSCT — autologous haematopoietic stem cell transplantation, Pr — progression, CD — blast crisis, SD — stable disease, PR — partial remission, VGPR — very good partial remission, CR — complete cytogenetic response, CMR — complete molecular response, MMR — major molecular response, CHR — complete haematological response, R — resistance, CR — complete remission, BJP — Bence-Jones protein, n/d — no data, BU — busulfan, FLC — free light chain.

оставались в пределах нормы, тромбоцитопения не нарастала, что, возможно, было обусловлено либо ранней диагностикой рецидива и прогрессии заболеваний, либо закономерным следствием лечения. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимо большее количество аналогичных клинических наблюдений.

Множество гипотез предложено для объяснения возникновения ХМЛ и ММ у одного больного. Одна из них основана на феномене клонального гемопоэза неопределенного потенциала, согласно которому существует плюрипотентная клетка-предшественница с возникшей одной или несколькими хромосомными aberrациями, например с транслокацией t(9;22), способная к полноценной дифференцировке в миелоидные и лимфоидные линии [4, 21, 28, 29]. В нескольких клинических исследованиях [14, 23, 37] у больных ХМЛ филадельфийская хромосома определялась во всех клетках, включая мегакарициты, макрофаги, клетки эритропоэза и иммуноглобулин-синтезирующие В-лимфоциты. Клональные В-лимфоциты при ХМЛ могут сохранять способность к дифференцировке до плазматических клеток [21].

Выявление химерного гена *BCR-ABL* в одной из линий культуры клеток ММ свидетельствует в пользу существования общей мутированной плюрипотентной клетки-предшественницы [38]. Генетические поломки при развитии ММ происходят в В-клетках герминального центра. С другой стороны, нельзя исключить возникновение мутаций и на ранних этапах дифференцировки клеток. Это предположение позволяет рассматривать развитие ММ в контексте теории двойной мутации Кнудсона [21].

У нескольких больных ММ был диагностирован сложный кариотип с многочисленными aberrациями, затрагивающими также хромосомы 9 и 22 [39, 40].

В более позднем наблюдении [16] FISH-исследование клеток костного мозга у больного с одновременным возникновением ХМЛ и ММ выявило полное отсутствие химерного гена *BCR-ABL* в клональных плазматических клетках. В 100 % клеток с Ph-хромосомой отсутствовали мутации, выявленные позже в плазматических клетках. Применение молекулярно-генетических исследований при диагностике ММ и ХМЛ в дальнейших исследованиях [4, 27, 28, 34, 35] подтвердило результаты данного исследования. В настоящее время признано, что ХМЛ происходит из гемопоэтической стволовой клетки, а ММ — из В-клетки постгерминативного центра, что делает маловероятным, чтобы эти опухоли когда-либо имели общее клональное происхождение [26].

В нескольких клинических наблюдениях ссылаются на возможное существование причинно-следственной связи между приемом препаратов ИТК и развитием ММ и, наоборот, влиянием препаратов, используемых для лечения ММ, на заболеваемость ХМЛ [4, 7, 12, 18,

20, 27–29, 32, 33]. Иматиниб ингибирует клеточный цикл плазматических клеток *in vitro* путем взаимодействия с рецепторной тирозинкиназой III типа (с-KIT). Действие иматиниба препятствовало пролиферации атипичных плазматических клеток, резистентных к терапии дексаметазоном и/или мелфаланом, а также оказывало незначительное положительное влияние на деление плазматических клеток, опосредованно воздействуя на рецепторы *Erk1/2*, что могло спровоцировать развитие ММ [41]. Однако неизвестно, оказывает ли влияние иматиниб на атипичные плазматические клетки *in vivo* [34]. А. Dispenzieri и соавт. [42] начали даже клиническое исследование по применению иматиниба для лечения больных рецидивирующей/рефрактерной ММ, однако оно было прекращено, так как у большинства больных отмечена прогрессия ММ в результате проводимой терапии.

С другой стороны, в исследованиях L. J. Crawford и соавт. [43], а также O. Vucug и соавт. [44] было показано, что одновременное применение ингибиторов протеасом и ИТК позволяет преодолеть резистентность у Ph-позитивных клеток, резистентных к монотерапии иматинибом. Синергический эффект достигается путем взаимодействия с иммунопротеасомой опухолевых клеток. Это приводило к угнетению сигнального пути ERK и усилению экспрессии белка *ABI1/2* и кофактора *Cdh1* в анафазе, в результате чего активировался апоптоз и ингибировалась пролиферация клеток-мишеней.

Известно, что применение леналидомида является фактором риска возникновения вторичных злокачественных заболеваний кожи и миелодиспластического синдрома. Однако в настоящее время не существует достоверных сведений, что терапия леналидомидом может привести к развитию ХМЛ [45]. Возникновение вторичного ХМЛ, в отличие от вторичных острых лейкозов, — крайне редкое явление. Возможно, это объясняется «индолентной природой» клетки-предшественницы ХМЛ, что делает ее менее восприимчивой к повреждению ДНК вследствие воздействия химиопрепаратов [27].

Изучена роль ионизирующего излучения в возникновении ХМЛ на примере людей, переживших взрыв атомной бомбы в Японии, а также больных, получивших лучевую терапию [46]. Рассчитано [46, 47], что после 1 Гр лучевой терапии в одной плюрипотентной стволовой клетке вероятность возникновения филадельфийской хромосомы по отношению к остальным хромосомным aberrациям составляет 7×10^{-12} . Принимая во внимание тот факт, что количество стволовых клеток у человека в среднем составляет 1×10^9 [48], вероятность возникновения транслокации t(9;22) в одной стволовой клетке у одного человека составляет 0,7 % [46]. Следовательно, существует вероятность развития вторичного ХМЛ в результате лучевой терапии ММ.

Медленно прогрессирующее течение ММ приводит к нарушению эффективной работы иммунной системы и, как следствие, формируется благоприятное микроокружение («ниша») для формирования новых злокачественных заболеваний. Клональные плазматические клетки также могут инициировать формирование вторичных лейкозов/лимфом посредством воздействия на многочисленные потенциальные профили экспрессии генов и молекулярные пути [49].

Существует еще множество теорий, объясняющих одновременно возникновение ММ и ХМЛ у одного больного. К факторам риска развития относят даже пол, возраст, образ жизни и окружающую среду. Тем

не менее, влияние ни одного из них к настоящему времени не доказано [18].

Таким образом, возникновение ММ и ХМЛ — событие, которое редко возникает у одного больного. Описано лишь несколько подобных случаев. Настоящее наблюдение выявило наличие сразу двух вариантов химерного гена *BCR-ABL* (p190) и *BCR-ABL* (p210). Предложено несколько гипотез, объясняющих возникновение обоих заболеваний у одного больного, однако ни одна из них не получила подтверждения. Это позволяет предположить, что одновременное развитие обоих заболеваний может быть следствием влияния множества факторов либо случайным и редким событием.

Литература

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2019.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020.
3. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2018; 93: 442–59. DOI: 10.1002/ajh.25011.
4. Ide M., Kuwahara N., Matsuishi E. et al. Uncommon case of chronic myeloid leukemia with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2010; 91: 699–704. DOI: 10.1007/s12185-010-0546-4.
5. Guru Murthy G.S., Sawyer J., Alapat D. et al. Strange bedfellows: mitotically active chronic myeloid leukemia in molecular complete remission, detected in focal lesion of myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14: e127–9. DOI: 10.1016/j.clml.2014.02.008.
6. Offiah C., Quinn J.P., Thornton P., Murphy P.T. Coexisting chronic myeloid leukaemia and multiple myeloma: rapid response to lenalidomide during imatinib treatment. *Int J Hematol.* 2012; 95(4): 451–2. DOI: 10.1007/s12185-012-1038-5.
7. Katzel J.A., Lee-Ma A., Vesole D.H. Safety of a second-generation tyrosine kinase inhibitor and novel targeted therapy for the treatment of a patient with chronic myeloid leukemia and multiple myeloma. *Anti-Cancer Drugs.* 2015; 26(8): 907–9. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000262.
8. Lee J.Y., Lee S.M., Yoon H.K. et al. A case of synchronous multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Blood Res.* 2017; 52(3): 219–22. DOI: 10.5045/br.2017.52.3.219.
9. Barrett A., Glavey S., Sargent J. Emergence of chronic myeloid leukemia following autologous stem cell transplantation in a young woman with multiple myeloma. *Blood Res.* 2018; 53(3): 254–6. DOI: 10.5045/br.2018.53.3.254.
10. Бессельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии и больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология.* 2008; 3: 52–62.
11. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Удальева В.Ю. и др. Сочетание хронического миелолейкоза и множественной миеломы у одного пациента. *Вопросы онкологии.* 2013; 59(2): 103–10.
12. Alsidawi S., Ghose A., Qualtieri J., Radhakrishnan N. A case of multiple myeloma with metachronous chronic myeloid leukemia treated successfully with bortezomib, dexamethasone, and dasatinib. *Case Rep Oncol Med.* 2014; 2014: 962526. DOI: 10.1155/2014/962526.
13. Boots M.A., Pegrum G.D. Simultaneous presentation of chronic granulocytic leukaemia and multiple myeloma. *J Clin Pathol.* 1982; 35: 364–5. DOI: 10.1136/jcp.35.3.364.

References

1. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical recommendations on diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow, 2018; 306 (In Russian).
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020.
3. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2018; 93: 442–59. DOI: 10.1002/ajh.25011.
4. Ide M., Kuwahara N., Matsuishi E. et al. Uncommon case of chronic myeloid leukemia with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2010; 91: 699–704. DOI: 10.1007/s12185-010-0546-4.
5. Guru Murthy G.S., Sawyer J., Alapat D. et al. Strange bedfellows: mitotically active chronic myeloid leukemia in molecular complete remission, detected in focal lesion of myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14: e127–9. DOI: 10.1016/j.clml.2014.02.008.
6. Offiah C., Quinn J.P., Thornton P., Murphy P.T. Coexisting chronic myeloid leukaemia and multiple myeloma: rapid response to lenalidomide during imatinib treatment. *Int J Hematol.* 2012; 95(4): 451–2. DOI: 10.1007/s12185-012-1038-5.
7. Katzel J.A., Lee-Ma A., Vesole D.H. Safety of a second-generation tyrosine kinase inhibitor and novel targeted therapy for the treatment of a patient with chronic myeloid leukemia and multiple myeloma. *Anti-Cancer Drugs.* 2015; 26(8): 907–9. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000262.
8. Lee J.Y., Lee S.M., Yoon H.K. et al. A case of synchronous multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Blood Res.* 2017; 52(3): 219–22. DOI: 10.5045/br.2017.52.3.219.
9. Barrett A., Glavey S., Sargent J. Emergence of chronic myeloid leukemia following autologous stem cell transplantation in a young woman with multiple myeloma. *Blood Res.* 2018; 53(3): 254–6. DOI: 10.5045/br.2018.53.3.254.
10. Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Stelmashenko L.V. et al. Incidence, properties and therapy of peripheral neuropathy and multiple myeloma in patients receiving bortezomib (Velcade). *Onkogematologiya.* 2008; 3: 52–62. (In Russian).
11. Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Udalyeva V.Y. et al. Co-occurrence of chronic myeloid leukaemia and multiple myeloma in one patient. *Voprosi Onkologii.* 2013; 59: 103–10 (In Russian).
12. Alsidawi S., Ghose A., Qualtieri J., Radhakrishnan N. A case of multiple myeloma with metachronous chronic myeloid leukemia treated successfully with bortezomib, dexamethasone, and dasatinib. *Case Rep Oncol Med.* 2014; 2014: 962526. DOI: 10.1155/2014/962526.
13. Boots M.A., Pegrum G.D. Simultaneous presentation of chronic granulocytic leukaemia and multiple myeloma. *J Clin Pathol.* 1982; 35: 364–5. DOI: 10.1136/jcp.35.3.364.

14. Tanaka M., Kimura R., Matsutani A. et al. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma. Case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 1998; 99: 221–3. DOI: 10.1159/000040843.
15. Alvarez-Larrán A., Rozman M., Cervantes F. Simultaneous occurrence of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2001; 86: 894.
16. Schwarzmeier J.D., Shehata M., Ackermann J. et al. Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and multiple myeloma: evaluation by FISH analysis and in vitro expansion of bone marrow cells. *Leukemia.* 2003; 17: 1426–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2402971.
17. Wakayama T., Fujita S., Ago H. An elder patient coexisted with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia before treatments. *Med J Shimane Pref Cent Hosp.* 2005; 29: 63–7.
18. Maerki J., Katava G., Siegel D. et al. Unusual case of simultaneous presentation of plasma cell myeloma, chronic myelogenous leukemia, and a jak2 positive myeloproliferative disorder. *Case Rep Hematol.* 2014; 2014: 738428. DOI: 10.1155/2014/738428.
19. Wolleschak D., Heidel F.H. Chronic myelogenous leukemia evolving after treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2016; 128(1): 146. DOI: 10.1182/blood-2016-03-706945.
20. Ali N., Picken P.V., Auerbach H.E. Immunoglobulin D multiple myeloma, plasma cell leukemia and chronic myelogenous leukemia in a single patient treated simultaneously with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone and imatinib. *Hematology Reports.* 2016; 8(1): 6295. DOI: 10.4081/hr.2016.6295.
21. Рыжко В.В., Грачев А.Е., Клодзинский А.А. и др. Миелолифферативные «маски» множественной миеломы (обзор литературы и описание клинических наблюдений). *Терапевтический архив.* 2017; 89(1): 72–7. DOI: 10.17116/terarkh201789172-77.
22. MacSween J.M., Langley G.R. Light-chain disease (hypogammaglobulinemia and Bence Jones proteinuria) and sideroblastic anemia-preleukemic chronic granulocytic leukemia. *Can Med Assoc J.* 1972; 106: 995–8.
23. Klenn P.J., Hyun B.H., Lee Y.H., Zheng W.Y. Multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia a case report with literature review. *Yonsei Med J.* 1993; 34: 293–300. DOI: 10.3349/ymj.1993.34.3.293.
24. Niita M., Tsuboi K., Yamashita S. et al. Multiple myeloma preceding the development of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol.* 1999; 69(3): 170–3.
25. Nakagawa M., Noto S., Kobayashi H., Hayashi M. A case of a 47 year old man who developed chronic myelogenous leukemia after therapy for multiple myeloma. *J Obihiro Kosei Gen Hosp.* 2003; 6: 101–6.
26. Roper N., DeAngelo D.J., Kuo F. et al. An asymptomatic 61-year-old man with BCR ABL-positive bone marrow following autologous transplantation for multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2010; 85(12): 944–6. DOI: 10.1002/ajh.21809.
27. Ragupathi L., Najfeld V., Chari A. et al. A case report of chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple myeloma and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13(2): 175–9. DOI: 10.1016/j.clml.2012.09.010.
28. Pessach I., Bartzis V., Tzenou T. et al. Multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia; an uncommon coexistence in 2 patients, with literature review. *Ann Hematol Oncol.* 2015; 2(3): 1030.
29. Miki K., Obara N., Makishima K. et al. An unprecedented case of p190 BCR-ABL chronic myeloid leukemia diagnosed during treatment for multiple myeloma: A case report and review of the literature. *Case Rep Hematol.* 2018; 2018: 7863943. DOI: 10.1155/2018/7863943.
30. Derghazarian C., Whittemore N.B. Multiple myeloma superimposed on chronic myelocytic leukemia. *Can Med Assoc J.* 1974; 110: 1047–50.
31. Yokota A, Onoda M, Uehara T, Terano T. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki.* 2005; 46: 919.
14. Tanaka M., Kimura R., Matsutani A. et al. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma. Case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 1998; 99: 221–3. DOI: 10.1159/000040843.
15. Alvarez-Larrán A., Rozman M., Cervantes F. Simultaneous occurrence of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2001; 86: 894.
16. Schwarzmeier J.D., Shehata M., Ackermann J. et al. Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and multiple myeloma: evaluation by FISH analysis and in vitro expansion of bone marrow cells. *Leukemia.* 2003; 17: 1426–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2402971.
17. Wakayama T., Fujita S., Ago H. An elder patient coexisted with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia before treatments. *Med J Shimane Pref Cent Hosp.* 2005; 29: 63–7.
18. Maerki J., Katava G., Siegel D. et al. Unusual case of simultaneous presentation of plasma cell myeloma, chronic myelogenous leukemia, and a jak2 positive myeloproliferative disorder. *Case Rep Hematol.* 2014; 2014: 738428. DOI: 10.1155/2014/738428.
19. Wolleschak D., Heidel F.H. Chronic myelogenous leukemia evolving after treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2016; 128(1): 146. DOI: 10.1182/blood-2016-03-706945.
20. Ali N., Picken P.V., Auerbach H.E. Immunoglobulin D multiple myeloma, plasma cell leukemia and chronic myelogenous leukemia in a single patient treated simultaneously with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone and imatinib. *Hematology Reports.* 2016; 8(1): 6295. DOI: 10.4081/hr.2016.6295.
21. Ryzhko V.V., Grachev A.E., Klodzinsky A.A., et al. Myeloproliferative masks of multiple myeloma: a review and clinical reports. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89(1): 72–7. DOI: 10.17116/terarkh201789172-77. (In Russian).
22. MacSween J.M., Langley G.R. Light-chain disease (hypogammaglobulinemia and Bence Jones proteinuria) and sideroblastic anemia-preleukemic chronic granulocytic leukemia. *Can Med Assoc J.* 1972; 106: 995–8.
23. Klenn P.J., Hyun B.H., Lee Y.H., Zheng W.Y. Multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia a case report with literature review. *Yonsei Med J.* 1993; 34: 293–300. DOI: 10.3349/ymj.1993.34.3.293.
24. Niita M., Tsuboi K., Yamashita S. et al. Multiple myeloma preceding the development of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol.* 1999; 69(3): 170–3.
25. Nakagawa M., Noto S., Kobayashi H., Hayashi M. A case of a 47 year old man who developed chronic myelogenous leukemia after therapy for multiple myeloma. *J Obihiro Kosei Gen Hosp.* 2003; 6: 101–6.
26. Roper N., DeAngelo D.J., Kuo F. et al. An asymptomatic 61-year-old man with BCR ABL-positive bone marrow following autologous transplantation for multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2010; 85(12): 944–6. DOI: 10.1002/ajh.21809.
27. Ragupathi L., Najfeld V., Chari A. et al. A case report of chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple myeloma and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13(2): 175–9. DOI: 10.1016/j.clml.2012.09.010.
28. Pessach I., Bartzis V., Tzenou T. et al. Multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia; an uncommon coexistence in 2 patients, with literature review. *Ann Hematol Oncol.* 2015; 2(3): 1030.
29. Miki K., Obara N., Makishima K. et al. An unprecedented case of p190 BCR-ABL chronic myeloid leukemia diagnosed during treatment for multiple myeloma: A case report and review of the literature. *Case Rep Hematol.* 2018; 2018: 7863943. DOI: 10.1155/2018/7863943.
30. Derghazarian C., Whittemore N.B. Multiple myeloma superimposed on chronic myelocytic leukemia. *Can Med Assoc J.* 1974; 110: 1047–50.
31. Yokota A, Onoda M, Uehara T, Terano T. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki.* 2005; 46: 919.

32. Garipidou V, Vakalopoulou S., Tziomalos K. Development of multiple myeloma in a patient with chronic myeloid leukemia after treatment with imatinib mesylate. *Oncologist*. 2005; 10(6): 457–8. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-457.
33. Galanopoulos A., Papadimitriou S.I., Kritikou-Griva E. et al. Multiple myeloma developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2009; 88: 281–2. DOI: 10.1007/s00277-008-0597-2.
34. Michael M., Antoniadis M., Lemesiou E. et al. Development of multiple myeloma in a patient with chronic myeloid leukemia while on treatment with imatinib mesylate for 65 months. *Oncologist*. 2009; 14: 1198–1200. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0165.
35. Ahn S., Park J.S., Han J.H., Cho S.R. A rare case of chronic myelogenous leukemia and plasma cell myeloma in the same patient. *Ann Lab Med*. 2015; 35(3): 370–2. DOI: 10.3343/alm.2015.35.3.370.
36. Lee J.H., Kim Y.K. Plasma cell myeloma in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Lab Med Online*. 2017; 7(1): 49–51. DOI: org/10.3343/lmo.2017.7.1.49.
37. Martin P.J., Najfeld V., Hansen J.A. et al. Involvement of the B-lymphoid system in chronic myelogenous leukaemia. *Nature*. 1980; 287: 49–50. DOI: 10.1038/287049a0.
38. Breitkopf S.B., Yuan M., Pihan G.A., Asara J.M. Detection of a rare BCR-ABL tyrosine kinase fusion protein in H929 multiple myeloma cells using immunoprecipitation (IP)-tandem mass spectrometry (MS/MS). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(40): 16190–5. DOI: 10.1073/pnas.1212759109.
39. Van Den Berghe H., Louwagie A., Broeckaert-Van Orshoven A. et al. Philadelphia chromosome in human multiple myeloma. *J Natl Cancer Inst*. 1979; 63: 11–16.
40. Martiat P., Mecucci C., Nizet Y. et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia*. 1990; 4: 751–4.
41. Pandiella A., Carvajal-Vergara X., Tabera S. et al. Imatinib mesylate (STI571) inhibits multiple myeloma cell proliferation and potentiates the effect of common antimyeloma agents. *Br J Haematol*. 2003; 123: 858–68. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04706.x.
42. Dispenzieri A., Gertz M.A., Lacy M.Q. et al. A phase II trial of imatinib in patients with refractory/relapsed myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(1): 39–42. DOI: 10.1080/10428190500271269.
43. Crawford L.J., Chan E.T., Aujay M. et al. Synergistic effects of proteasome inhibitor carfilzomib in combination with tyrosine kinase inhibitors in imatinib-sensitive and -resistant chronic myeloid leukemia models. *Oncogenesis*. 2014; 3(3): 1–10. DOI: 10.1038/oncsis.2014.3.
44. Bucur O., Stancu A.L., Goganau I. et al. Combination of bortezomib and mitotic inhibitors down-modulate Bcr-Abl and efficiently eliminates tyrosine-kinase inhibitor sensitive and resistant Bcr-Abl-positive leukemic cells. *PLoS One*. 2013; 8(10): e77390. DOI: 10.1371/journal.pone.0077390.
45. Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Brandenburg N. et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012; 119(12): 2764–7. DOI: 10.1182/blood-2011-08-373514.
46. Little M.P., Weiss H.A., Boice J.D. et al. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. *Radiat Res*. 1999; 152(3): 280–92.
47. Holmberg M. Is the primary event in radiation-induced chronic myelogenous leukemia the induction of the t(9;22) translocation? *Leuk Res*. 1992; 16: 333–6.
48. *Clinical Hematology*. 8th Edition. Eds M.M. Wintrobe et al. Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
49. Thomas A., Mailankody S., Korde N. et al. Second malignancies after multiple myeloma: From 1960s to 2010s. *Blood*. 2012; 119(12): 2731–7. DOI: 10.1182/blood-2011-12-381426.
32. Garipidou V, Vakalopoulou S., Tziomalos K. Development of multiple myeloma in a patient with chronic myeloid leukemia after treatment with imatinib mesylate. *Oncologist*. 2005; 10(6): 457–8. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-457.
33. Galanopoulos A., Papadimitriou S.I., Kritikou-Griva E. et al. Multiple myeloma developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2009; 88: 281–2. DOI: 10.1007/s00277-008-0597-2.
34. Michael M., Antoniadis M., Lemesiou E. et al. Development of multiple myeloma in a patient with chronic myeloid leukemia while on treatment with imatinib mesylate for 65 months. *Oncologist*. 2009; 14: 1198–1200. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0165.
35. Ahn S., Park J.S., Han J.H., Cho S.R. A rare case of chronic myelogenous leukemia and plasma cell myeloma in the same patient. *Ann Lab Med*. 2015; 35(3): 370–2. DOI: 10.3343/alm.2015.35.3.370.
36. Lee J.H., Kim Y.K. Plasma cell myeloma in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Lab Med Online*. 2017; 7(1): 49–51. DOI: org/10.3343/lmo.2017.7.1.49.
37. Martin P.J., Najfeld V., Hansen J.A. et al. Involvement of the B-lymphoid system in chronic myelogenous leukaemia. *Nature*. 1980; 287: 49–50. DOI: 10.1038/287049a0.
38. Breitkopf S.B., Yuan M., Pihan G.A., Asara J.M. Detection of a rare BCR-ABL tyrosine kinase fusion protein in H929 multiple myeloma cells using immunoprecipitation (IP)-tandem mass spectrometry (MS/MS). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(40): 16190–5. DOI: 10.1073/pnas.1212759109.
39. Van Den Berghe H., Louwagie A., Broeckaert-Van Orshoven A. et al. Philadelphia chromosome in human multiple myeloma. *J Natl Cancer Inst*. 1979; 63: 11–16.
40. Martiat P., Mecucci C., Nizet Y. et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia*. 1990; 4: 751–4.
41. Pandiella A., Carvajal-Vergara X., Tabera S. et al. Imatinib mesylate (STI571) inhibits multiple myeloma cell proliferation and potentiates the effect of common antimyeloma agents. *Br J Haematol*. 2003; 123: 858–68. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04706.x.
42. Dispenzieri A., Gertz M.A., Lacy M.Q. et al. A phase II trial of imatinib in patients with refractory/relapsed myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(1): 39–42. DOI: 10.1080/10428190500271269.
43. Crawford L.J., Chan E.T., Aujay M. et al. Synergistic effects of proteasome inhibitor carfilzomib in combination with tyrosine kinase inhibitors in imatinib-sensitive and -resistant chronic myeloid leukemia models. *Oncogenesis*. 2014; 3(3): 1–10. DOI: 10.1038/oncsis.2014.3.
44. Bucur O., Stancu A.L., Goganau I. et al. Combination of bortezomib and mitotic inhibitors down-modulate Bcr-Abl and efficiently eliminates tyrosine-kinase inhibitor sensitive and resistant Bcr-Abl-positive leukemic cells. *PLoS One*. 2013; 8(10): e77390. DOI: 10.1371/journal.pone.0077390.
45. Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Brandenburg N. et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012; 119(12): 2764–7. DOI: 10.1182/blood-2011-08-373514.
46. Little M.P., Weiss H.A., Boice J.D. et al. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. *Radiat Res*. 1999; 152(3): 280–92.
47. Holmberg M. Is the primary event in radiation-induced chronic myelogenous leukemia the induction of the t(9;22) translocation? *Leuk Res*. 1992; 16: 333–6.
48. *Clinical Hematology*. 8th Edition. Eds M.M. Wintrobe et al. Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
49. Thomas A., Mailankody S., Korde N. et al. Second malignancies after multiple myeloma: From 1960s to 2010s. *Blood*. 2012; 119(12): 2731–7. DOI: 10.1182/blood-2011-12-381426.

Информация об авторах

Ольга Валерьевна Рыбина*, врач-гематолог отделения гематологии, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: OIia.fishka@yandex.ru, тел.: +7 (985) 267-20-12
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

Юлия Александровна Шавель, врач-гематолог высшей квалификационной категории отделения гематологии, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: gematdoc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-1968>

Андрей Анатольевич Петренко, врач-гематолог, ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

Мария Владимировна Галайко, врач-гематолог отделения гематологии, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: loima@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5375-0273>

Мария Сергеевна Литвиненко, врач-гематолог отделения гематологии, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: maryasergeevnal@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7134-3893>

Владимир Евгеньевич Егорков, врач-гематолог отделения гематологии, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: ckb2gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0298-072X>

Андрей Владимирович Губкин, кандидат медицинских наук, главный гематолог Центральной дирекции здравоохранения–филиала ОАО «РЖД», заведующий отделением, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 18.02.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Information about the authors

Olga V. Rybina*, Haematologist, Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: OIia.fishka@yandex.ru, tel.: +7 (985) 267-20-12
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

Jylia A. Shavel, Haematologist (higher degree), Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: gematdoc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-1968>

Andrei A. Petrenko, Haematologist, Botkin Moscow City Hospital,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

Marya V. Galaiko, Haematologist, Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: loima@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5375-0273>

Marya S. Litvinenko, Haematologist, Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: maryasergeevnal@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7134-3893>

Vladimir E. Egorkov, Haematologist, Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: ckb2gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0298-072X>

Andrey V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Chief Haematologist, Central Healthcare Directorate–Branch of "OAO RZhD", Head of the Department of Haematology, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

* Corresponding author

Received 18 Feb 2020

Accepted 27 Oct 2020

АНЕМИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Горбачева А. М.¹, Шкляев С. С.^{1,2}, Еремкина А. К.¹, Братчикова А. А.^{1*}, Мокрышева Н. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, Москва, Россия

²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из осложнений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является анемия. В патогенезе ПГПТ-ассоциированной анемии принимают участие как ассоциированное с основным заболеванием ингибирование пролиферации клеток эритроидного ростка, так и неспецифические факторы (кровопотеря, хроническая болезнь почек), однако однозначного понимания патогенетических механизмов развития такого рода анемии нет.

Цель — представить клиническое наблюдение больной ПГПТ со сложным многокомпонентным генезом анемии.

Основные сведения. Имеются указания на возможные взаимосвязи между ПГПТ и анемиями, однако отсутствуют большие клинические исследования, на основании которых могли бы быть сформированы алгоритмы ведения больных. Генез анемии в представленном клиническом случае имел многофакторный характер, не позволяющий исключить ПГПТ как одну из этиологических причин.

Ключевые слова: анемия, первичный гиперпаратиреоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горбачева А.М., Шкляев С.С., Еремкина А.К., Братчикова А.А., Мокрышева Н.Г. Анемия при первичном гиперпаратиреозе. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 514–526. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>

ANAEMIA IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Gorbacheva A. M.¹, Shklyayev S. S.^{1,2}, Eremkina A. K.¹, Bratchikova A. A.^{1,*}, Mokrysheva N. G.¹

¹National Research Center for Endocrinology, 117036, Moscow, Russian Federation

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 125284, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Anaemia is a complication of primary hyperparathyroidism (PHPT). Pathogenesis of PHPT-induced anaemia involves inhibited erythroid cell proliferation associated with the underlying disease and non-specific factors (blood loss, chronic kidney disease). However, its specific mechanisms remain unclear.

Aim. Clinical description of a PHPT case with multifactorial complicating anaemia.

Main findings. With putative evidence existing on relationships between PHPT and anaemia, no large clinical trials substantiated suitable algorithms for such patients' management. The genesis of anaemia reported in this case was multifactorial and not decisively excluding PHPT from putative causes.

Keywords: anaemia, primary hyperparathyroidism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gorbacheva A.M., Shklyayev S.S., Eremkina A.K., Bratchikova A.A., Mokrysheva N.G. Anemia in primary hyperparathyroidism. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 514–526 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) и приводящее к поражению костной, мочевыводящей, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. Распространенность ПГПТ составляет, по разным данным, от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения, заболеваемость — 0,4–18,8 случая на 10 тыс. населения в год. Несмотря на совершенствование лабораторных и инструментальных методов исследования, своевременная диагностика ПГПТ и ассоциированных с ним осложнений все еще остается актуальной проблемой [1–5].

Наиболее яркими клиническими проявлениями ПГПТ являются симптомы поражения костной системы и почек. Иные проявления ПГПТ, такие как кар-

диоваскулярные и психоневрологические нарушения, миалгии и миастении, артропатии, изменения параметров крови, могут рассматриваться как сопутствующие заболевания, нехарактерные для этой нозологической формы [5].

Впервые сочетание анемии и ПГПТ было описано в 1930-х годах D. Hunter [6] и J. C. Aub и соавт. [7]. По их данным, а также по результатам более поздних работ, анемия при ПГПТ встречается с частотой от 5 до 38 %. Чаще наблюдались нормоцитарный и нормохромный варианты анемии, протекающие с ретикулоцитопенией [8–11], при этом считали, что лимфоидный и тромбоцитарный ростки кроветворения не подвержены каким-либо изменениям [11, 12]. Тем не менее некоторые публикации свидетельствуют о том, что ПГПТ может вызывать и тромбоцитопению [13, 14].

В основном сочетание повышенного уровня ПТГ и анемии рассматривается в контексте вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек [15–18]. Исследования, посвященные влиянию ПГПТ на эритропоэз, крайне немногочисленны и будут рассмотрены далее.

Ухудшение почечной функции и эрозивное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ при манифестном течении ПГПТ могут выступать в качестве этиопатогенетических факторов развития анемии. В клинических случаях, описанных J. M. Falco и соавт. [12] и В. Kumbasag и соавт. [19], у больных с тяжелыми висцеральными проявлениями ПГПТ после нормализации концентрации ПТГ в крови и купирования осложнений основного заболевания достигалось постепенное уменьшение проявлений анемии. При этом в работе J. M. Falco и соавт. [12] анемия определялась лишь у 5 из 100 больных, и только у 2 из них она не была обусловлена другими причинами, такими как алиментарный дефицит железа или фолатов.

С другой стороны, имеются данные о выявлении анемии у больных ПГПТ с сохраненной фильтрационной функцией почек и отсутствием признаков кровопотери [20]. Важным механизмом развития анемии при ПГПТ является фиброз в костном мозге вследствие фиброзно-кистозного остеоита, что опосредуется эффектами цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α), секретируемых остеокластами и резорбированной костной тканью [21, 22], и повышенной пролиферацией в костном мозге адипоцитов, а миелофиброз и нарастающая жировая дегенерация существенно сужают плацдарм для продукции клеток эритроидного роста [23].

В исследовании S. K. Bhadada и соавт. [24] в 15 (53,3%) из 28 случаев манифестного течения ПГПТ была обнаружена анемия. При этом у 75% больных, которым была выполнена трепанобиопсия костного мозга, был диагностирован миелофиброз. После успешного хирургического лечения, приведшего к нормализации показателей кальция и ПТГ в сыворотке крови, было достигнуто не только повышение концентрации гемоглобина крови, но и уменьшение выраженности миелофиброза. Повышение концентрации гемоглобина крови определялось только у больных с морфологически верифицированным миелофиброзом. Авторы не выявили взаимосвязи между выраженностью миелофиброза и длительностью течения ПГПТ, повышением сывороточных концентраций кальция и ПТГ.

В ретроспективном исследовании M. Voxer и соавт. [11] у 17 (5,1%) из 332 больных ПГПТ была диагностирована анемия без сопутствующих нейтропении и/или тромбоцитопении. У 5 из 17 вышеупомянутых больных была выполнена трепанобиопсия костного мозга, по результатам которой у 4 больных был ди-

агностирован миелофиброз различной степени выраженности, а у одного — его начальные проявления. При этом ни у одного из больных не наблюдалось признаков миелофтиза, оцениваемого авторами по мазкам периферической крови, и/или гепатоспленомегалии, характерных для префибротической фазы первичного миелофиброза. Примечательно то, что в группе больных с анемией определялись значимо более высокие сывороточные концентрации ПТГ, щелочной фосфатазы и ионизированного кальция. Ионы кальция являются важным регулятором эритропоэза. Индуцированное ПТГ увеличение поступления ионов Ca^{2+} внутрь клеток является одним из клеточных механизмов влияния ПТГ на эритропоэз при гиперпаратиреозе, поскольку это приводит к увеличению, превышающему физиологические значения, концентрации Ca^{2+} в эритроидных предшественниках, что в свою очередь негативно влияет на пролиферацию клеток [25]. ПТГ увеличивает выше физиологических концентраций приток Ca^{2+} в эритроциты, что делает клетки осмотически менее устойчивыми и, как следствие, активирует гемолиз и сокращает срок жизни эритроцитов [26].

В качестве другого патогенетического фактора развития анемии при ПГПТ рассматривается не прямое взаимодействие ПТГ и эритропоэтина (ЭПО). ЭПО секретируется клетками почек и пресинусоидальными клетками печени и регулирует количество эритроцитов, производимых органами гемопоэза. Сама по себе продукция ЭПО регулируется тканевой концентрацией кислорода вокруг ЭПО-продуцирующих клеток [26]. Для выживания и роста клеток-предшественников эритроидного ряда необходима экспрессия ими рецепторов к ЭПО (рЭПО). Такую зависимость от наличия в среде ЭПО клетки-предшественники приобретают, вероятно, непосредственно перед стадией унипотентной гемопоэтической клетки, полностью коммиттированной в эритроидную линию или в колониобразующие единицы эритропоэза (КОЕ-Э). На этом этапе ЭПО блокирует апоптоз и, таким образом, контролирует продукцию красных клеток крови за счет числа выживших клеток-предшественников. На молекулярном уровне эффект ЭПО реализуется за счет стимуляции синтеза РНК, индукции синтеза белков и активации транспорта глюкозы в клетки эритроидного ряда [26, 27]. Одним из первых экспериментальных исследований, посвященных влиянию ПТГ на эритропоэз при ВГПТ на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН), была работа D. Meytes и соавт. [25]. Авторы оценили эффекты как интактных молекул ПТГ, так и различных фрагментов молекулы ПТГ на эритроидные клетки-предшественники человека, находящиеся на стадии бурст-образующих единиц эритроцитов (БОЕ-Э), и на КОЕ-Э на модели костного мозга мышей. Они показали, что интактный

ПТГ в концентрациях 7,5–30 Ед/мл не только подавлял пролиферацию БОЕ-Э, но и уменьшал количество выживших колониеобразующих единиц в культуре, что свидетельствовало о том, что интактный ПТГ в повышенных по сравнению с физиологическими концентрациях ингибирует созревание эритроцитов. Фрагменты ПТГ 1–34 и 53–84 такими эффектами не обладали. Добавление в культуру более высоких (> 2,5 раза) концентраций ЭПО позволяло восстановить нормальный эритропоэз. При этом интактный ПТГ не оказывал никакого эффекта на эритропоэз на стадии КОЕ-Э. Авторы [25] отмечают, что механизмы развития анемии при ПГПТ и ВГПТ существенно различаются, поскольку в случае ВГПТ при повышенных концентрациях ПТГ в крови при ХПН наблюдается абсолютный или относительный дефицит эндогенного ЭПО, что нехарактерно для ПГПТ.

В исследовании J. Caro и соавт. [28] у больных с ХПН, не требующей лечения гемодиализом, и нормальным гематокритом обнаружили, что высокая концентрация ЭПО в сыворотке крови ассоциирована с повышением содержания ПТГ в крови. Это позволяет предположить, что ингибирующее действие ПТГ на эритропоэз преодолевается в том числе за счет более высокого содержания ЭПО в крови. D. S. Rao и соавт. [29] так же показали, что больные с нарушенной функцией почек и с трехкратным увеличением содержания ПТГ в крови нуждаются в трехкратно более высокой дозе ЭПО для адекватной коррекции анемии. Хотя при заболеваниях почек развитие нефрогенной анемии вызвано не самим гиперпаратиреозом, а уменьшением количества функционирующих нефронов, повышением порога чувствительности кислородного сенсора, снижением экскреторной функции почек и, в части случаев, повышением почечной экскреции ЭПО.

Избыточное количество ПТГ приводит к уменьшению экспрессии рЭПО на эритроидных клетках-предшественниках, делая их нечувствительными к влиянию ЭПО. Развитие анемии при ПГПТ лишь у относительно небольшого числа больных обусловлено компенсаторным повышением выработки ЭПО. При уменьшении синтеза ЭПО (например, при хронической болезни почек) его эффект как митогена и ингибитора апоптоза не реализуется, и повышение сывороточной концентрации ПТГ дополнительно усугубляет нарушения эритропоэза, создавая замкнутый порочный круг [26].

Имеются данные о вовлечении ПТГ в регуляцию экспансии кроветворных клеток. Повышение концентрации ПТГ или активация рецепторов к ПТГ (PTH1R) на остеобластах активирует экспансию гемопоэтических стволовых клеток [30, 31]. При этом у трансгенных мышей с конституционально активным PTH1R наблюдается уменьшение количества стволовых кро-

ветворных клеток в костном мозге и увеличение их количества в селезенке [32].

Влияние ПТГ на эритропоэз неоднозначно. В исследовании J. Foldes и соавт. [33] после донации крови у доноров выявлялось значимое повышение концентрации ПТГ, сопровождавшееся повышением количества ретикулоцитов. Схожая картина наблюдалась и у крыс, перенесших кровотечение: восстановление количества эритроцитов происходило на фоне повышения концентрации ПТГ и Ca^{2+} в сыворотке крови. У животных, которым околотитовидные железы были предварительно удалены, восстановление пула красных клеток крови происходило медленнее [34]. Влияние избыточной секреции ПТГ на эритропоэз реализуется за счет нескольких механизмов: ингибирования эритроидных клеток-предшественниц и прямого подавляющего эффекта на синтез ЭПО, а также непосредственного усиления гемолиза [26]. Гемолиз индуцируется избыточным поступлением Ca^{2+} в клетку, в то время как подавление клеток-предшественников, вероятнее всего, не зависит от концентрации кальция, так как коррелирует с уровнем ЭПО [25].

Вклад в развитие анемии за счет повышенной кровопотери вносит и тромбоцитопатия, так как повышение концентрации ПТГ индуцирует уменьшение агрегации тромбоцитов [23, 35]. Кроме того, значительное снижение аппетита, низкое содержание витамина D [36] и связанный с ПГПТ хронический панкреатит, приводящий к нарушению усвоения питательных веществ, также способствуют развитию анемии.

Имеется также антагонизм витамина D и синтезируемого гепатоцитами ключевого гормона, регулирующего метаболизм железа, — гепсидина [36–38]. При уменьшении в сыворотке крови содержания гормонально активной формы витамина D кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$) возможно повышение содержания гепсидина [39]. Гепсидин ухудшает доступность железа для клеток организма и, соответственно, синтез гемоглобина [40]. Несмотря на то, что ПТГ стимулирует образование кальцитриола, при дефиците витамина D может развиваться дефицит и кальцитриола, что посредством гепсидина отрицательно влияет на кроветворение. Таким образом, механизм развития анемии при ПГПТ носит многофакторный характер.

Целью данной работы является представление клинического наблюдения больной ПГПТ со сложным многокомпонентным генезом анемии.

Клиническое наблюдение

Больная Б., 30 лет, проживающая в одном из регионов Северного Кавказа, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2019 г. с жалобами на отсутствие сгибания в правой нижней конечности; наличие «шишек» на левой голени и в области нижних ребер справа; боли в поясничном отде-

ле позвоночника; головокружения; уменьшение массы тела на 10 кг за 1,5 года.

За 6 месяцев до госпитализации в результате падения с высоты собственного роста перенесла оскольчатый перелом обеих бедренных костей в средней трети со смещением отломков. Был проведен накостный остеосинтез левой бедренной кости, внеочаговый остеосинтез правой бедренной кости с помощью аппарата Илизарова. Менее чем через 2 недели после операции выявлены несостоятельность внешней фиксации, инфицирование спицевых ран и пролежни, выполнен демонтаж аппарата Илизарова. Впоследствии проведена закрытая репозиция и блокируемый интрамедуллярный остеосинтез. После остеосинтеза больную в течение нескольких месяцев беспокоила сильная тошнота, несколько раз возникала рвота желчью, преимущественно в утренние часы.

При дальнейшем обследовании по месту жительства при мультиспиральной компьютерной томографии были выявлены обширные очаги остеолита за счет мягкотканного компонента плотностью до 29–30 НУ, преимущественно в костях таза (слева — с поражением переднего края вертлужной впадины), а также несколько меньших по размеру очагов в ребрах. По данным биопсии костной ткани было подтверждено наличие фиброзного остеоита, на фоне незрелых костных балок и очаговой пролиферации эндоста определялись разрастание фиброретикулярной ткани и очаги некроза.

Впервые концентрация ПТГ крови была исследована летом 2019 г. и составила 135,3 пмоль/л (1,7–6,4). Одновременно у больной были выявлены гиперкальциемия (сывороточная концентрация общего кальция — 3,9 ммоль/л, ионизированного кальция — 2,05 ммоль/л) и дефицит 25(ОН) витамина D (концентрация в сыворотке — меньше 8 нг/мл). Был назначен колекальциферол в дозе 15 000 МЕ/сут, что привело к нарастанию гиперкальциемии (сывороточная концентрация ионизированного кальция увеличилась до 2,26 ммоль/л), в связи с чем через 2 недели препарат был отменен. Был заподозрен первичный гиперпаратиреоз. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализированы три увеличенных околощитовидных железы.

Учитывая молодой возраст больной и множественное поражение ОЩЖ, проведено обследование с целью исключения синдромов множественных эндокринных неоплазий, исследована кровь больной на содержание гормонов: пролактин — 13 нг/мл (норма — 3,4–17,7 нг/мл), кортизол — 670 нг/мл (норма — 260–720 нг/мл), адренкортикотропный гормон — 201 пг/мл (норма — 10–30 пг/мл), тиреотропный гормон — 3 мМЕ/л (норма — 0,17–4,05 мМЕ/л), Т4 свободный — 16,9 пМ/л (норма — 11,5–23 пМ/л), инсулиноподобный фактор роста 1-го типа — 9,37 нмоль/л (норма — 10,5–29,2 нмоль/л), лютеинизирующий гормон — 7,17 МЕ/л (норма — 12–58 МЕ/л), фолликулостимулирующий

гормон — 5,53 мМЕ/л (норма — 18–153 мМЕ/л), тестостерон — 0,45 нг/мл (норма — 0,07–0,65 нг/мл), кальцитонин — 0,62 нмоль/л (норма — 0–3,36 нмоль/л). По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга без контрастирования и УЗИ брюшной полости патологии выявлено не было. Больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состояние больной было средней тяжести, отмечались легкая заторможенность, выраженная слабость, в пространстве и времени была ориентирована. Обращали на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, астеническое телосложение (масса тела — 40 кг, рост — 157 см, индекс массы тела — 16,2 кг/м²), выраженное ограничение подвижности в нижних конечностях вплоть до полного ее отсутствия в правом коленном суставе, передвижение только при помощи кресла-каталки. В проекции левой большеберцовой кости и нижних ребер слева пальпировались два безболезненных объемных образования костной плотности размерами до 9 и 3 см соответственно. В остальном по органам и системам — без особенностей.

При сборе анамнеза установлено, что менструальный цикл у больной был регулярным, за последние 5 лет наступило 3 беременности, 3 родов, дети здоровы. Однако в течение последних 6 месяцев больная отметила появление нарушения по типу опсоолигоменореи. При расспросе данных за отягощенную наследственность не получено.

По результатам лабораторного обследования установлена выраженная гиперкальциемия (скорректированная по альбумину сывороточная концентрация кальция составила 3,94 ммоль/л) в сочетании со значительно повышенной до 1423 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл) сывороточной концентрацией ПТГ. Суточная кальциурия составила 7,9 ммоль/сут. Учитывая риск гиперкальциемического криза, была выполнена инъекция деносумаба 60 мг п/к, назначен цинакальцет с титрацией дозы до 60 мг/сут, начата инфузионная регидратационная терапия. В результате была достигнута положительная динамика в виде уменьшения концентрации кальция сыворотки крови до 2,94 ммоль/л и улучшения общего самочувствия больной. По результатам комплексной топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ)) визуализировано объемное образование правой нижней ОЩЖ размерами 3,0 × 1,6 × 1,3 см (рис. 1А, Б).

Из осложнений ПППТ диагностирован двусторонний микролитиаз (эхопозитивные включения в паренхиме почек диаметром до 11 мм), не сопровождавшийся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (124 мл/мин/1,73 м²). По данным сцинтиграфии

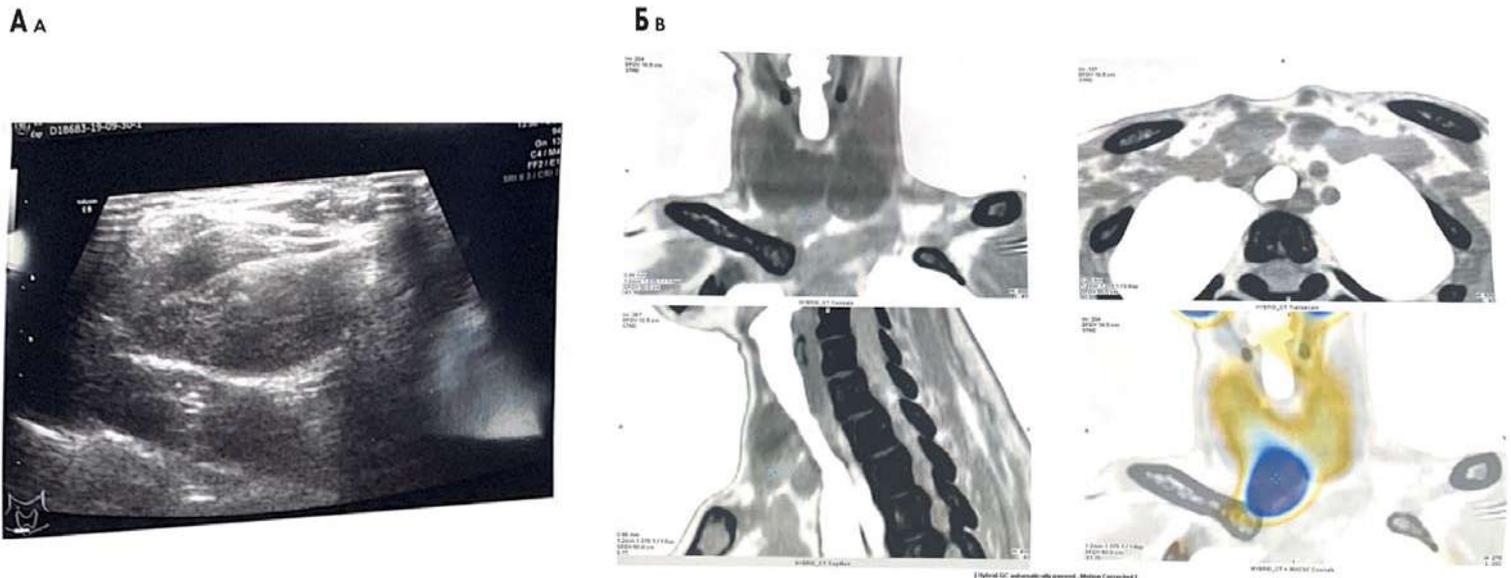


Рисунок 1. А — ультразвуковое изображение объемного образования правой нижней околощитовидной железы; Б — визуализация этого же образования по данным скintiграфии + ОФЭКТ

Figure 1. A — ultrasound imaging of sizable formation on right lower parathyroid gland; B — SPECT scintigraphy of same formation

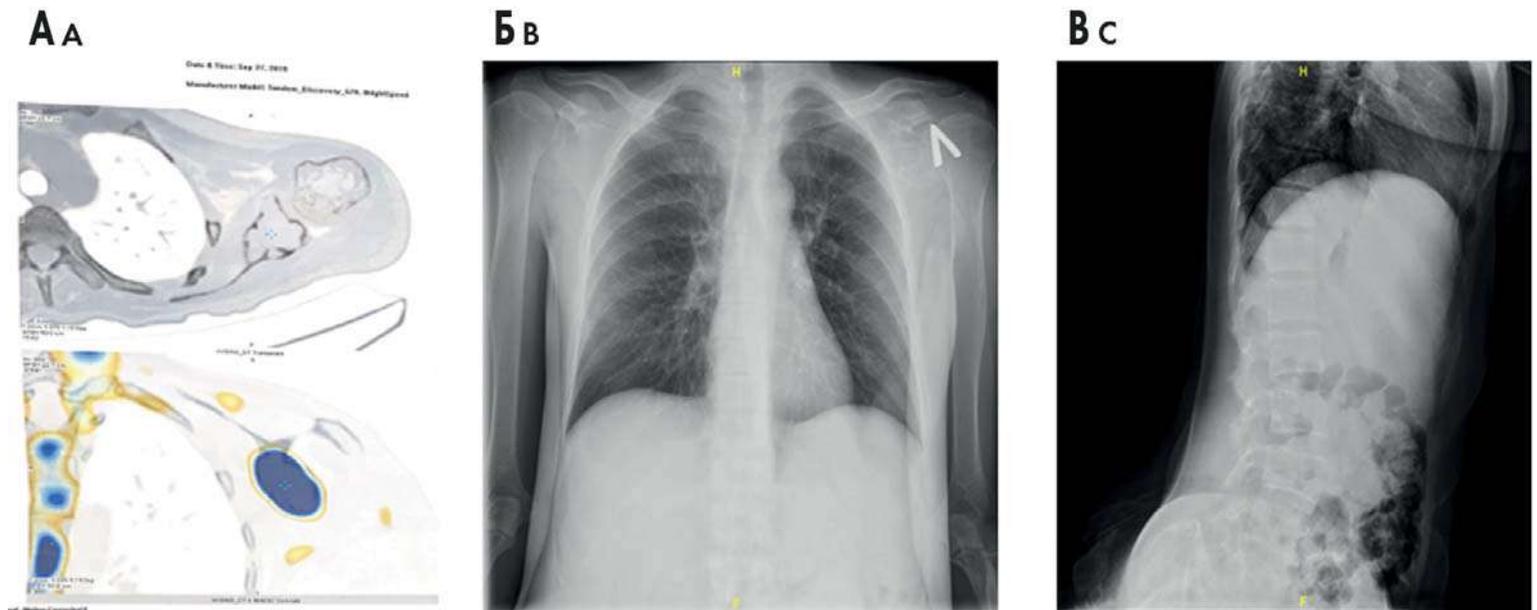


Рисунок 2. А — скintiграфия + ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом. В структуре тела левой лопатки образование мягкойтканной плотности, размером $25 \times 30 \times 27$ мм, неоднородной плотности, с неравномерным истончением кортикального слоя, неравномерно накапливающее радиофармпрепарат — «бурая опухоль». Б — рентгенография органов грудной клетки, определяется кистозно-дистрофическая перестройка левой лопаточной впадины диспаратиреоидного генеза; обособленные кисты 6 и 14 мм в акромиальном конце левой ключицы и в подбугорной зоне левой плечевой кости. В — рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, визуализируется мелкокистозно-дистрофическая перестройка структуры ребер и позвонков

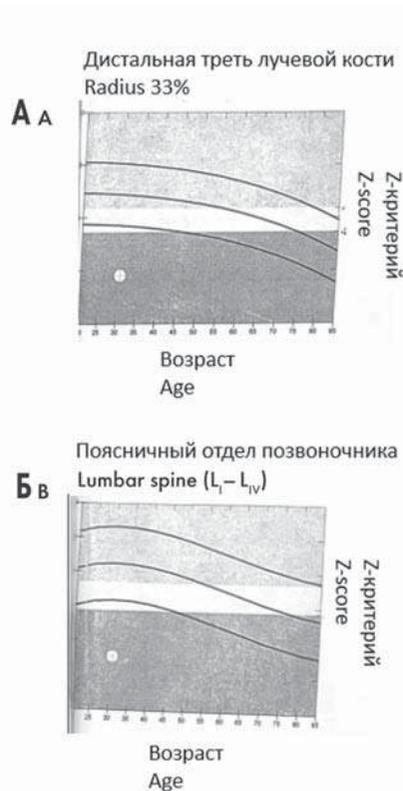
Figure 2. A — SPECT scintigraphy with ^{99m}Tc -technetrit. Soft-tissue formation in left scapula body, $25 \times 30 \times 27$ mm, inhomogeneous with uneven thinning of cortical layer, uneven accumulation of radiopharmaceutical, "brown tumour". B — chest X-ray, cystic-dystrophic restructuring of left scapular cavity of disparathyroid genesis; isolated 6 and 14 mm cysts in acromial end of left clavicle and in tubercle area of left humerus. C — lateral lumbar spine X-ray, small-cystic-dystrophic restructuring of ribs and vertebrae

определялась картина фиброзно-кистозного остеита (рис. 2А). Схожая картина наблюдалась и по данным рентгенографии (рис. 2Б, В). При рентгеновской денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до уровня тяжелого остеопороза (максимально до $-5,2$ SD в дистальной трети лучевой кости по Z-критерию, см. рис. 3).

Учитывая молодой возраст больной, выраженную гиперкальцемию и наличие тяжелых осложнений

гиперпаратиреоза, методом выбора являлось срочное хирургическое лечение. Однако, по данным клинического анализа крови, у больной была обнаружена микроцитарная гипохромная анемия средней степени тяжести (табл. 1).

Проведен поиск источников возможной хронической кровопотери. При эзофагогастродуоденоскопии признаков эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта не выявлено. При УЗИ органов



Отдел лучевой кости Radius	Минеральная плотность кости (г/см ³) Bone mineral density (g/sm ³)	Z-критерий, SD Z-score, SD
Дистальная треть Radius 33	0,380	-5,1
Лучевая кость Radius total	0,325	-4,6

Отдел позвоночника Lumbar spine	Минеральная плотность кости (г/см ³) Bone mineral density (g/sm ³)	Z-критерий, SD Z-score, SD
L _I	0,537	-4,1
L _{II}	0,551	-4,3
L _{III}	0,502	-5,3
L _{IV}	0,455	-5,5
L _I -L _{IV}	0,506	-4,9

Рисунок 3. А — данные рентгеновской денситометрии лучевой кости, В — поясничного отдела позвоночника
Figure 3. A — radius X-ray densitometry, B — lumbar spine image

малого таза выявлены аденомиоз, фолликулярная киста правого яичника. Анализ кала на скрытую кровь был отрицательным. Таким образом, явных причин железодефицитной анемии, кроме гинекологического анамнеза больной (3 родов), не обнаружено. По результатам УЗИ органов брюшной полости обнаружена умеренная спленомегалия (11,3 × 4,5 см). От проведения пункции костного мозга для исследования миеограммы и иммунофенотипирования клеток костного мозга больная отказалась.

В результате проведенного обследования был установлен диагноз: «Основное заболевание: ПГПТ, объемное образование правой нижней околощитовидной железы. Осложнения: Тяжелый остеопороз с максимальным снижением МПК в L_I-L_{IV} до -4,9 SD по Z-критерию. Фиброзно-кистозный остеоит. Перелом обеих бедренных костей, металлоостеосинтез. Двусторонний нефролитиаз. Вторичная гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: дефицит витамина D, дефицит массы тела (индекс массы тела — 16,2 кг/м²). Аденомиоз. Фолликулярная киста правого яичника».

С целью коррекции анемии и подготовки больной к операции была назначена противоанемическая терапия: железа карбоксимальтозат по 100 мг внутривенно капельно 3 раза в неделю (10 инъекций), рекомбинантный эритропоэтин альфа 2000 МЕ подкожно 3 раза в неделю (10 инъекций), две транс-

фузии изогруппной эритроцитной взвеси суммарным объемом 636 мл. После достижения целевой концентрации гемоглобина 124 г/л было проведено хирургическое лечение ПГПТ. Исследованная во время операции сывороточная концентрация ПТГ составила 122,8 пг/мл, через сутки после операции — 4,47 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл), что свидетельствовало о радикальности проведенного вмешательства. Макроскопически удаленное объемное образование представляло собой инкапсулированный бурый узел неопределенной формы с синюшной капсулой размерами 3,0 × 1,5 × 1,5 см, на разрезе — серо-коричневый с белесыми пятнами в центре диаметром до 0,3 см, сливавшимися между собой. При гистологическом исследовании верифицирована аденома ОЩЖ альвеолярно-солидного строения из главных клеток с преобладанием светлых со слабо выраженным полиморфизмом.

В раннем послеоперационном периоде у больной развились клинические признаки гипокальциемии — судороги и ощущения покалывания в мышцах конечностей, подтвержденные лабораторно: концентрация общего кальция в сыворотке крови составила 2,08 ммоль/л (норма — 2,15–2,55 ммоль/л). Была назначена терапия активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 2 мкг/сут), карбонатом кальция (3000 мг/сут), колекальциферолом в насыщающей дозе с достижением нормокальциемии.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований до хирургического лечения
Table 1. Pre-surgery clinical profile

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	Единицы измерения <i>Units</i>	Референсный интервал <i>Reference interval</i>
Общеклинический анализ крови <i>Clinical blood test</i>			
Гемоглобин <i>Haemoglobin</i>	77	г/л g/L	112–153
Гематокрит <i>Haematocrit</i>	25,8	%	35–46
СОЭ <i>ESR</i>	39	мм/час mm/h	2–20
МСV	75	Фл fL	82–98
МСН	22,4	Пг pg	27–34
МСНС	298	г/л g/L	314–356
Эритроциты <i>Red blood cells</i>	3,44	10 ¹² кл/л 10 ¹² cells/L	3,8–5,2
Лейкоциты <i>White blood cells</i>	5,49	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	3,4–10,8
Тромбоциты <i>Platelets</i>	345	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	152–372
Ретикулоциты <i>Reticulocytes</i>	149,2	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	20–105
Биохимический и гормональный анализ крови <i>Biochemical and hormonal blood test</i>			
Билирубин общий <i>Bilirubin total</i>	8,7	мкмоль/л μmol/L	3,4–20,5
Железо <i>Ferrum</i>	2,5	мкмоль/л μmol/L	9–30,4
Трансферрин <i>Transferrin</i>	2,7	г/л g/L	1,8–3,82
Насыщение трансферрина железом <i>Iron transferrin saturation</i>	3,67	%	15–50
Ферритин <i>Ferritin</i>	198	нг/мл ng/mL	15–160
Белок общий <i>Total protein</i>	80	г/л g/L	64–83
Альбумин <i>Albumen</i>	39	г/л g/L	35–50
Эритропоэтин <i>Erythropoietin</i>	35,5	мЕд/мл mU/mL	4,3–29
Витамин В₁₂ <i>Vitamin B₁₂</i>	223	пг/мл pg/mL	187–883
Общеклинический анализ мочи <i>Clinical urine test</i>			
Белок общий <i>Total protein</i>	0,1	г/л g/L	0–0,15

В настоящее время продолжается наблюдение за состоянием больной, которое остается стабильным, имеется тенденция к дальнейшему улучшению (табл. 2). В результате лечения в послеоперационном периоде препаратами активных метаболитов витамина D и кальция удалось избежать тяжелой гиперкальциемии вследствие

«синдрома голодных костей», достигнуты целевые показатели кальциево-фосфорного обмена. Стабилизация показателей гемограммы в послеоперационном периоде достигнута без дополнительной терапии. Планируется ортопедическая коррекция после стабилизации показателей минеральной плотности костной ткани.

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований крови через 3 месяца после паратиреоидэктомии
Table 2. Clinical profile 3 months past parathyroidectomy

Параметр Parameter	Значение Value	Референсный интервал Reference interval
Кальций общий Calcium total	2,3	2,1–2,55
ПТГ PTH	5,85	1,6–6,9
Гемоглобин, г/дл Haemoglobin, g/dL	13,7	11,7–15,5
Гематокрит, % Haematocrit, %	40	35–45
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	3	< 20
МСV, Фл MCV, fL	85,5	81–100
МСН, Пг MCH, pg	29,3	27–34
МСНС, г/дл MCHC, g/dL	34,3	32–36
Эритроциты, × 10 ¹² /л RBC, × 10 ¹² /L	4,68	3,8–5,1
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л WBC, × 10 ⁹ /L	6,65	4,5–11
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /L	201	150–400

Обсуждение

В клинических рекомендациях по обследованию и ведению больных ПГПТ большое внимание уделяется классическим осложнениям заболевания: поражению почек, костной ткани и ЖКТ. В то же время такие осложнения ПГПТ, как анемия, зачастую остаются без должного внимания [41–43]. При этом наличие у больных ПГПТ анемии значимо увеличивает их общую заболеваемость [44, 45], что обуславливает важность своевременной диагностики и лечения этого состояния.

Анемия при ПГПТ может развиваться в силу нескольких причин. Основными и, вероятно, наиболее частыми причинами являются такие состояния, как дефицит железа и снижение функции почек. Однако в основе этих изменений также может лежать нарушение минерального обмена: к хронической кровопотере приводят ассоциированные с ПГПТ эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а к хронической болезни почек — рецидивирующий нефролитиаз. В таком случае развивается микроцитарная и гипохромная анемия.

Играет роль и повышение ПТГ, который ингибирует эритропоэз [28, 29] и приводит к нормохромному и нормоцитарному варианту анемии. Таким же образом может проявляться и миелофиброз вследствие фиброзно-кистозного остейта.

Выраженная гиперкальциемия, сопровождающаяся нарушением стабильности мембран эритроцитов, может быть ассоциирована с повышенным гемолизом

эритроцитов из-за существенного снижения их осмотической резистентности, однако описания подобных случаев в литературе связаны в основном с вторичным гиперпаратиреозом [23, 35].

При поступлении тяжесть больной была обусловлена выраженной гиперкальциемией и обезвоживанием, для лечения которых потребовалось назначение цинакальцета, деносумаба и регидратационной терапии. Методом лечения больной было выбрано хирургическое вмешательство, которое, ввиду выраженной гиперкальциемии и относительно непродолжительного эффекта деносумаба при ПГПТ, требовалось провести в сжатые сроки, однако анемия и сопутствующие метаболические нарушения повышали риск оперативного вмешательства. У данной больной наблюдалась гипохромная микроцитарная анемия, в то время как для ПГПТ более характерна нормохромная и нормоцитарная форма [11]. Таким образом, важную роль в генезе анемии сыграл железodefицит. Были исключены потенциальные источники кровопотери, дефицит витамина В₁₂, алиментарный фактор (больная ежедневно употребляет в пищу «красное мясо»), в пользу роли железodefицита у больной выступал гинекологический анамнез (трое родов), в связи с чем были назначены препараты железа. В рамках дифференциальной диагностики также были исключены снижение фильтрационной функции почек и уменьшение содержания эритропоэтина.

Иммунохимические анализы сыворотки крови и суточной мочи не проводились, но при обследовании гиперпротеинемия и протеинурия не были выявлены, что подтверждало отсутствие у больной множественной миеломы, однако не позволяло исключить наличие «несекретирующей миеломы». В то же время при инициальном обследовании концентрация гемоглобина составляла 77 г/л, а через 3 месяца после хирургического лечения ПГПТ — 137 г/л, количество эритроцитов увеличилось с $3,44 \times 10^{12}/л$ до $4,68 \times 10^{12}/л$ без дополнительной терапии, что позволило исключить анемию при множественной миеломе, которая развивается за счет вытеснения «красного ростка» кроветворения в костном мозге опухолевыми плазмоцитами. О наличии гемолиза свидетельствовал имевшийся у больной ретикулоцитоз ($149 \times 10^9/л$, норма — $20-105 \times 10^9/л$).

Можно предположить, что еще одной причиной развития анемии у данной больной мог быть фиброзно-кистозный остейт и развившийся вследствие него мие-

лофиброз. Однако для верификации такого диагноза необходимо было проведение трепанобиопсии костно-мозга, от которой больная отказалась.

Таким образом, тяжесть течения ПГПТ (особенно в случае фиброзно-кистозного остейта) должна настораживать в отношении более активного скрининга анемии и ее причин. В похожем случае, описанном S.-C. Huang и соавт. [20], нормохромная нормоцитарная анемия с уменьшением концентрации гемоглобина крови до 74 г/л была выявлена у больной, поступившей в состоянии гиперкальциемического криза. Вероятнее всего, менее ярко выраженные варианты анемии при ПГПТ могут встречаться чаще.

Таким образом, учитывая высокую распространенность ПГПТ, анемии при этом заболевании требуют, с одной стороны, активного выявления, а с другой — продолжения фундаментальных исследований для определения патогенетических механизмов их возникновения.

Литература

1. Yeh M.W., Iltuarte P.H.G., Zhou H.C. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122–9. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.
2. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(Suppl 2): N18–23.
3. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009; 71(4): 485–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
4. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171–7. DOI: 10.1359/JBMR.050910.
5. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра. *Проблемы эндокринологии.* 2019; 65(5): 300–10. DOI: 10.14341/probl10126.
6. Hunter D. Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata. *Proc R Soc Med.* 1931; 24(4): 486–96.
7. Aub J.C., Albright F., Bauer W. et al. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VI. In hypoparathyroidism and chronic steatorrhea with tetany with special consideration of the therapeutic effect of thyroid. *J Clin Invest.* 1932; 11(1): 211–34. DOI: 10.1172/JCI100404.
8. Bernheim J., Rathaus V., Rathaus M. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie.* 1986; 7(1): 28–30.
9. Mallette L.E. Hyporegenerative anemia in primary hyperparathyroidism. *South Med J.* 1977; 70(10): 1199–201. DOI: 10.1097/00007611-197710000-00014.
10. Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et al. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53(2): 127–46.
11. Boxer M., Ellman L., Geller R. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977; 137(5): 588–93.
12. Falko J.M., Guy J.T., Smith R.E. et al. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med.* 1976; 136(8): 887–9.
13. Bhadada S.K., Sridhar S., Ahluwalia J. et al. Anemia and thrombocytopenia improves after curative parathyroidectomy in a patient of primary hyperparathy-

References

1. Yeh M.W., Iltuarte P.H.G., Zhou H.C. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122–9. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.
2. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(Suppl 2): N18–23.
3. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009; 71(4): 485–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
4. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171–7. DOI: 10.1359/JBMR.050910.
5. Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobрева E.A. et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problemy endokrinologii.* 2019; 65(5): 300–10. DOI: 10.14341/probl10126 (In Russian).
6. Hunter D. Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata. *Proc R Soc Med.* 1931; 24(4): 486–96.
7. Aub J.C., Albright F., Bauer W. et al. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VI. In hypoparathyroidism and chronic steatorrhea with tetany with special consideration of the therapeutic effect of thyroid. *J Clin Invest.* 1932; 11(1): 211–34. DOI: 10.1172/JCI100404.
8. Bernheim J., Rathaus V., Rathaus M. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie.* 1986; 7(1): 28–30.
9. Mallette L.E. Hyporegenerative anemia in primary hyperparathyroidism. *South Med J.* 1977; 70(10): 1199–201. DOI: 10.1097/00007611-197710000-00014.
10. Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et al. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53(2): 127–46.
11. Boxer M., Ellman L., Geller R. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977; 137(5): 588–93.
12. Falko J.M., Guy J.T., Smith R.E. et al. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med.* 1976; 136(8): 887–9.
13. Bhadada S.K., Sridhar S., Ahluwalia J. et al. Anemia and thrombocytopenia improves after curative parathyroidectomy in a patient of primary hyperparathy-

- roidism (PHPT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1420–2. DOI: 10.1210/jc.2011-2845.
14. De Keukeleire S., Muylle K., Tsoumalis G. et al. Primary hyperparathyroidism associated to thrombocytopenia: an issue to consider? *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14: 97–100. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.097.
15. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2018; 22(3): 242–5. DOI: 10.1111/1744-9987.12685.
16. Sonkar S.K., Singh H.P., Sonkar G.K. et al. Association of Vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease. *J Fam Med Prim care.* 2018; 7(4): 815–8. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17.
17. Sethi S.K., Bansal S.B., Wadhvani N. et al. Myelofibrosis-induced erythropoietin-resistant anemia due to severe refractory hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2018; 3: 1010–4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.003.
18. Свиарева Д.А. Роль паратиреоидного гормона (ПТГ(1-34)) в регуляции гомеостаза костной и кроветворной тканей. *Терапевтический архив.* 2009; 81(1): 87–91.
19. Kumbasar B., Taylan I., Kazancioglu R. et al. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(3): 127–30. DOI: 10.1055/s-2004-817820.
20. Huang S.-C., Wu V.-C., Chou G. et al. Benign parathyroid adenoma presenting with unusual parathyroid crisis, anemia and myelofibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(2 Suppl): S13–6. DOI: 10.1016/s0929-6646(09)60346-6.
21. Greenfield E.M., Gornik S.A., Horowitz M.C. et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(10): 1163–71. DOI: 10.1002/jbmr.5650081003.
22. Liu J.Y., Brass D.M., Hoyle G.W. et al. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998; 153(6): 1839–47. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65698-2.
23. Baradaran A., Nasri H. Intensification of anemia by secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Med J Islam World Acad Sci.* 2001; 14(4): 161–6.
24. Bhadada S.K., Bhansali A., Ahluwalia J. et al. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 2009; 70(4): 527–32. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x.
25. Meytes D., Bogin E., Ma A. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981; 67(5): 1263–9. DOI: 10.1172/jci110154.
26. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2): 236–8. DOI: 10.1054/mehy.1999.0027.
27. Koury M.J., Bondurant M.C. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science.* 1990; 248(4953): 378–81. DOI: 10.1126/science.2326648.
28. Caro J., Brown S., Miller O. et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med.* 1979; 93(3): 449–58.
29. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993; 328(3): 171–5. DOI: 10.1056/NEJM199301213280304.
30. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N., et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 2(4): 527–30. DOI: 10.1007/s10517-006-0408-5
31. Svinareva D.A., Nifontova I.N., Chertkov I.L., Drize N.I. Changed homing of hemopoietic precursor cells after long-term treatment with parathyroid hormone. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2006; 142(1): 86–9. DOI: 10.1007/s10517-006-0299-5.
- roidism (PHPT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1420–2. DOI: 10.1210/jc.2011-2845.
14. De Keukeleire S., Muylle K., Tsoumalis G. et al. Primary hyperparathyroidism associated to thrombocytopenia: an issue to consider? *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14: 97–100. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.097.
15. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2018; 22(3): 242–5. DOI: 10.1111/1744-9987.12685.
16. Sonkar S.K., Singh H.P., Sonkar G.K. et al. Association of Vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease. *J Fam Med Prim care.* 2018; 7(4): 815–8. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17.
17. Sethi S.K., Bansal S.B., Wadhvani N. et al. Myelofibrosis-induced erythropoietin-resistant anemia due to severe refractory hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2018; 3: 1010–4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.003.
18. Svinareva D.A. The role of parathyroid hormone in regulation of homeostasis of bone and hemopoietic tissues. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009, 81(1): 87–91 (In Russian).
19. Kumbasar B., Taylan I., Kazancioglu R. et al. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(3): 127–30. DOI: 10.1055/s-2004-817820.
20. Huang S.-C., Wu V.-C., Chou G. et al. Benign parathyroid adenoma presenting with unusual parathyroid crisis, anemia and myelofibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(2 Suppl): S13–6. DOI: 10.1016/s0929-6646(09)60346-6.
21. Greenfield E.M., Gornik S.A., Horowitz M.C. et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(10): 1163–71. DOI: 10.1002/jbmr.5650081003.
22. Liu J.Y., Brass D.M., Hoyle G.W. et al. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998; 153(6): 1839–47. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65698-2.
23. Baradaran A., Nasri H. Intensification of anemia by secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Med J Islam World Acad Sci.* 2001; 14(4): 161–6.
24. Bhadada S.K., Bhansali A., Ahluwalia J. et al. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 2009; 70(4): 527–32. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x.
25. Meytes D., Bogin E., Ma A. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981; 67(5): 1263–9. DOI: 10.1172/jci110154.
26. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2): 236–8. DOI: 10.1054/mehy.1999.0027.
27. Koury M.J., Bondurant M.C. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science.* 1990; 248(4953): 378–81. DOI: 10.1126/science.2326648.
28. Caro J., Brown S., Miller O. et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med.* 1979; 93(3): 449–58.
29. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993; 328(3): 171–5. DOI: 10.1056/NEJM199301213280304.
30. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N., et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 2(4): 527–30. DOI: 10.1007/s10517-006-0408-5
31. Svinareva D.A., Nifontova I.N., Chertkov I.L., Drize N.I. Changed homing of hemopoietic precursor cells after long-term treatment with parathyroid hormone. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2006; 142(1): 86–9. DOI: 10.1007/s10517-006-0299-5.

32. Calvi L.M., Bromberg O., Rhee Y. et al. Osteoblastic expansion induced by parathyroid hormone receptor signaling in murine osteocytes is not sufficient to increase hematopoietic stem cells. *Blood*. 2012; 119(11): 2489–99. DOI: 10.1182/blood-2011-06-360933.
33. Foldes J., Wilson P., Saeed S.M. et al. Parathyroid stimulation after bleeding in man. *Acta Endocrinol.* 1992; 127(2): 138–41. DOI: 10.1530/acta.O.1270138.
34. Perris A.D., MacManus J.P., Whitfield J.F. et al. Parathyroid glands and mitotic stimulation in rat bone marrow after hemorrhage. *Am J Physiol.* 1971; 220(3): 773–8. DOI: 10.1152/ajplegacy.1971.220.3.773.
35. Panda S., Mishra A., Jena M. et al. Study of red cell fragility in different stages of chronic kidney disease in relation to parathyroid hormone. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): BC29–32. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27344.10514.
36. Smith E.M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(6): 432–8. DOI: 10.1097/MED.0000000000000199.
37. Zughair S.M., Alvarez J.A., Sloan J.H. et al. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1(1): 19–25. DOI: 10.1016/j.jcte.2014.01.003.
38. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(3): 564–72. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
39. Walker M.D., Cong E., Lee J.A. et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): 3443–51. DOI: 10.1210/jc.2015-2022.
40. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология.* 2016; 11(1): 37–46. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
41. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017; 28(1): 1–19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.
42. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10): 959–68. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
43. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. London, 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132/resources/hyperparathyroidism-primary-diagnosis-assessment-and-initial-management-pdf-66141715991749>.
44. Herndon J.G., Helmick C.G., Sattin R.W. Chronic medical conditions and risk of fall injury events at home in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(6): 739–43. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01480.x.
45. Katz I.R., Beaton-Wimmer P., Parmelee P. et al. Failure to thrive in the elderly: exploration of the concept and delineation of psychiatric components. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993; 6(3): 161–9. DOI: 10.1177/089198879300600305.

Информация об авторах

Горбачева Анна Максимовна, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Information about the authors

Anna M. Gorbacheva, Endocrinologist, Researcher, Department of Parathyroid Disorders, National Research Center for Endocrinology, e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Шкляев Станислав Сергеевич, кандидат медицинских наук, гематолог, трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: staniss1@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-4984>

Еремкина Анна Константиновна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, заведующая отделением патологии околощитовидных желез, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Братчикова Алина Андреевна*, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bratchikovaalina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-4836>

Мокрышева Наталья Георгиевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 11.02.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Stanislav S. Shklyayev, Cand. Sci. (Med.), Physician (haematology and transfusiology), National Research Center for Endocrinology; A. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Center, e-mail: staniss1@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-4984>

Anna K. Eremkina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Head of the Department of Parathyroid Disorders, National Research Center for Endocrinology, e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Alina A. Bratchikova*, Clinical Resident, National Research Center for Endocrinology, e-mail: bratchikovaalina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-4836>

Natalya G. Mokrysheva, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Endocrinology, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

* Corresponding author

Received 11 Feb 2020

Accepted 27 Oct 2020

ВЗРОСЛЫЕ ПОМОГАЮТ ВЗРОСЛЫМ



Отправь sms
на номер **3434**
с текстом
«СПАСТИ» [сумма]

leikozu.net

Свидетельство Минюст РФ о гос. регистрации
в реестре НКО № 7714014600 от 23.06.2014 г.

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД «ФОНД БОРЬБЫ С ЛЕЙКЕМИЕЙ»
ПОМОГАЕТ ВЗРОСЛЫМ (ОТ 18 ЛЕТ) С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

ISSN 0234-5730



9 770234 573007