

ISSN 2413-4023 (Online)  
ISSN 1616-8346 (Print)

ONCOGEMATOLOGY

*Ремиссия без лечения  
у больных хроническим  
миелолейкозом*

*Инфекционные осложнения,  
вызванные Enterobacterales  
с продукцией карбапенемаз,  
у больных с заболеваниями  
системы крови*

*Роль парапротеинов  
в поражении почек  
у пациентов  
с лимфопролиферативными  
заболеваниями*



# ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2019  
Том 14 /  
Volume 14

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), име-

ет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

# ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

**Главная задача журнала «Онкогематология»** – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

*Выпускающий редактор Н.В. Жукова*  
*Корректор Т.Н. Помидуйко*  
*Дизайн Е.В. Степанова*  
*Верстка Е.А.Прокофьева, Е.С.Останкова*

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2413-4023 (Online)  
ISSN 1818-8346 (Print)  
Онкогематология. 2019. Том 14.  
№ 3. 1–108  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019  
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42167  
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»  
Тираж 3000 экз.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

3 <sup>ТОМ 14</sup>  
'19

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НАПРАВЛЕНИЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»**

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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НАПРАВЛЕНИЯ «ВЗРОСЛАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»**

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., заведующая отделом гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Афанасьев Борис Владимирович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НАПРАВЛЕНИЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»**

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НАПРАВЛЕНИЯ «ВЗРОСЛАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»**

**Ларионова Вера Борисовна**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ**

**Петрова Галина Дмитриевна**, к.м.н., и.о. заведующего отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 (трансплантация костного мозга) отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Семенова Анастасия Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

**Поддубная Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)

**Россиев Виктор Анатольевич**, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (Самара, Россия)

**Румянцев Александр Григорьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

# ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

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

*Managing Editor* N.V. Zhukova  
*Proofreader* T.N. Pomiluyko  
*Designer* E.V. Stepanova  
*Maker-up* E.A. Prokofyeva, E.S. Ostankova

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

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

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

**The editorial board is not responsible for advertising content.**

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

**3** Vol. 14  
**'19**

ISSN 2413-4023 (Online)  
ISSN 1818-8346 (Print)  
Onkogematologiya. 2019.  
Volume 14. No. 3. 1–108  
© PH "ABV-Press", 2019

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

<http://oncohematology.abvpress.ru>

**EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION "PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY"**

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

**EDITOR-IN-CHIEF OF SECTION "ADULT ONCOHEMATOLOGY"**

**Zeynalova Pervin A., MD, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF**

**Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusion and Transplantation at Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)**

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

**EXECUTIVE SECRETARY OF SECTION "PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY"**

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

**EXECUTIVE SECRETARY OF SECTION "ADULT ONCOHEMATOLOGY"**

**Larionova Vera B., DMSc, professor, senior researcher at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY**

**Petrova Galina D., MD, PhD, Acting Head of the Intensive Care Unit № 3 (Bone Marrow Transplantation) of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL BOARD**

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

**Váliev Timur T., DMSc, senior researcher at the Department of Chemotherapy of Hemoblastoses of the Research Institute of Children's Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; associate professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

**Klyasova Galina A., DMSc, professor, head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Semyonova Anastasia A., PhD, senior researcher at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Snegovoy Anton Vladimirovich, MD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility) at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)**

**Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)**

#### EDITORIAL COUNCIL

**Krijanovski Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, California, USA)**

**Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)**

**Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)**

**Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

**ОБЗОРЫ**

- А.Н. Петрова, Е.Ю. Чельшьева, А.Г. Туркина*  
Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы. . . . . 12

**ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ**

- И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, С.Л. Воробьев, Е.А. Попова,  
О.А. Малихова, П.А. Зейналова, Т.А. Ильчишина, В.В. Лозовая, Ф.М. Аббасбейли*  
MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы  
к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. . . . . 23

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

- А.Ф. Рахмани, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов,  
И.В. Дубинкин, С.М. Куликов, Т.В. Гапонова, З.Т. Фидарова,  
В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко*  
Детекция тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов  
системы комплемента у больных апластической анемией и гемобластомами. . . . . 38
- Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пишеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова,  
Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова*  
Выявление распространенных и новых редких типов слабого антигена RhD у больных  
с заболеваниями системы крови и здоровых лиц. . . . . 52
- О.Н. Писаревская, А.Н. Котельникова, С.П. Казаков, Н.П. Потехин, О.А. Рукавицын*  
Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов  
с лимфопрролиферативными заболеваниями. . . . . 60

**РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

- М.А. Кислицына, Т.Н. Обухова, А.В. Кохно, Л.А. Гребенюк, А.В. Лучкин, Л.А. Кузьмина,  
В.Н. Двирнык, А.М. Ковригина, И.В. Гальцева, Б.В. Бидерман, В.В. Троицкая,  
Е.Н. Паровичникова*  
Особенности цитогенетической диагностики синхронно протекающих хронического  
лимфолейкоза и миелодиспластического синдрома: описание клинического случая. . . . . 69

**ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ**

- К.С. Тандилова, Г.А. Клясова*  
Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacteriales с продукцией карбапенемаз,  
у пациентов с заболеваниями системы крови. . . . . 77
- Н.Н. Климко*  
Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина  
в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА  
(Эраксис® в Российской Федерации). . . . . 90
- С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова*  
Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства  
анидулафунгин (Эраксис®) у взрослых больных инвазивным кандидозом. . . . . 98

**REVIEWS**

- A.N. Petrova, E.Yu. Chelysheva, A.G. Turkina*  
**Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review** ..... 12

**HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT**

- I.G. Bakulin, N.V. Bakulina, S.L. Vorobyov, E.A. Popova, O.A. Malikhova,  
P.A. Zeynalova, T.A. Ilchishina, V.V. Lozovaya, F.M. Abbasbeyli*  
**MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach:  
modern diagnostic approaches and own clinical observation** ..... 23

**CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE**

- A.F. Rakhmani, E.A. Mikhaylova, I.V. Galtseva, Yu.O. Davidova, N.M. Kapranov,  
I.V. Dubinkin, S.M. Kulikov, T.V. Gaponova, Z.T. Fidarova, V.V. Troitskaya,  
E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko*  
**Detection of platelet-associated immunoglobulins and complement system components  
in patients with aplastic anemia and hemoblastosis** ..... 38
- L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova,  
T.D. Pushkina, B.B. Khasigova*  
**Identification of common and new rare types of weak RhD antigen in patients  
with blood diseases and healthy person** ..... 52
- O.N. Pysarevskaya, A.N. Kotelnikova, S.P. Kazakov, N.P. Potekhin, O.A. Rukavitsyn*  
**The role of paraproteins in kidney damage in patients with lymphoproliferative diseases** ..... 60

**RARE HEMATOLOGICAL DISEASES: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES**

- M.A. Kislitsyna, T.N. Obukhova, A.V. Kokhno, L.A. Grebenyuk, A.V. Luchkin, L.A. Kuzmina,  
V.N. Dvirnyk, A.M. Kovrigina, I.V. Galtseva, B.V. Biderman, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova*  
**Features of cytogenetic diagnosis of simultaneous chronic lymphocytic leukemia  
and myelodysplastic syndrome: clinical case report** ..... 69

**INFECTION PROBLEMS IN ONCOHEMATOLOGY**

- K.S. Tandilova, G.A. Klyasova*  
**Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales  
in patients with hematological disorders** ..... 77
- N.N. Klimko*  
**Empirical anidulafungin therapy increases the treatment efficacy in invasive candidiasis:  
ERA study results (Eraxis® in the Russian Federation)** ..... 90
- S.V. Nedogoda, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina, V.O. Smirnova*  
**Pharmacoeconomic analysis of the anidulafungin (Eraxis®)  
in adult patients with invasive candidiasis** ..... 98

# Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы

А.Н. Петрова, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина

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

**Контакты:** Анна Николаевна Петрова ar996@mail.ru

Терапия ингибиторами тирозинкиназ радикально изменила течение хронического миелолейкоза, значительно повысив выживаемость и снизив риск прогрессирования заболевания. У 50–70 % пациентов удается достичь низкого или неопределяемого уровня минимальной остаточной болезни – глубокого молекулярного ответа. Длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ примерно у трети больных сопровождается развитием токсичности и снижает качество жизни, что определяет актуальность вопроса безопасного прекращения лечения.

В условиях клинических исследований у больных с длительным глубоким молекулярным ответом показана возможность сохранения ремиссии без лечения примерно в 40–60 % случаев; при этом все пациенты с молекулярным рецидивом вновь достигают ремиссии после возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ. В настоящее время проводится поиск клинических и молекулярно-генетических факторов для определения групп пациентов, имеющих наибольшую вероятность сохранения ремиссии без лечения. Предполагается, что прекращение терапии ингибиторами тирозинкиназ может улучшить качество жизни пациентов, однако в 30 % случаев наблюдается синдром отмены, проявляющийся возникновением или ухудшением ранее существовавшего болевого синдрома в суставах, мышцах и костях. Механизмы развития этого явления на данный момент неясны.

Таким образом, многие вопросы, касающиеся ремиссии без лечения, требуют изучения, что определяет важность проведения клинических исследований в этой области.

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

**Для цитирования:** Петрова А.Н., Чельшева 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

## Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review

A.N. Petrova, E.Yu. Chelysheva, A.G. Turkina

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

Tyrosine kinase inhibitors have radically changed the course of chronic myeloid leukemia, significantly increasing survival and reducing the risk of disease progression. Nearly 50–70 % of patients achieve a consistently low or undetectable level of minimal residual disease – a deep molecular response. The long-term tyrosine kinase inhibitors treatment in about one-third of patients is accompanied by toxicity which impairs the quality of life. Therefore, the safe treatment discontinuation is relevant.

The results of clinical trials have shown 40–60% possibility of maintaining treatment-free remission in patients with long-term deep molecular response; however, all patients with molecular relapse regain molecular remission after the resumption of tyrosine kinase inhibitors therapy. Currently, clinical and biological factors associated with maintaining treatment-free remission are being studied.

It is assumed that cessation of tyrosine kinase inhibitors therapy can improve the quality of life, but approximately 30 % of patients are reporting musculoskeletal pain – so called “withdrawal syndrome” – that begins or worsens after stopping tyrosine kinase inhibitors therapy.

The mechanisms for the development of this phenomenon are currently unclear.

Thus, many aspects concerning treatment-free remission require to be studied, which determines the importance of clinical trials in this area.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, deep molecular response, treatment free remission

**For citation:** Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Turkina A.G. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):12–22.

### Введение

С момента внедрения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в клиническую практику ежедневный прием этих препаратов является стандартом терапии

хронического миелолейкоза (ХМЛ). Пожизненная терапия ИТК многократно уменьшает риск прогрессирования заболевания до продвинутых фаз, однако лечение у значительной части пациентов

сопровождается развитием токсичности, что снижает качество жизни.

Десятилетия спустя исследователи ставят перед собой новую цель — достижение длительной глубокой ремиссии без необходимости пожизненного приема ИТК.

Результаты современных исследований показывают, что больные ХМЛ, у которых достигнут стабильный глубокий молекулярный ответ (МО), могут безопасно прекратить терапию без возникновения рецидива. Более того, те, у кого возникает молекулярный рецидив, вновь достигают ремиссии после возобновления лечения ИТК. На основании накопленной информации о ремиссии без лечения (РБЛ) в современных рекомендациях предлагается изменить тактику ведения больных ХМЛ, у которых был получен стабильный глубокий МО на фоне длительной терапии ИТК.

Однако с учетом потенциальных рисков, ассоциированных с прекращением лечения, необходимо разработать оптимальные критерии безопасной остановки терапии ИТК в широкой клинической практике.

#### Успехи терапии ингибиторами тирозинкиназ

Кардинальное изменение прогноза ХМЛ стало возможно благодаря внедрению первого ИТК (иматиниб) и ИТК 2-го поколения (ИТК2) (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб). Естественное течение заболевания кардинально изменилось [1], и общая выживаемость больных ХМЛ значительно возросла, более того, отмечается тенденция к увеличению летальности от причин, не связанных с ХМЛ [2].

По данным отечественных и зарубежных авторов, у больных с хронической фазой ХМЛ, получавших терапию иматинибом в 1-й линии, 10-летняя общая выживаемость составляет 85–87 % [3–5]. Результаты исследований, проводимых в крупных научных центрах, часто лучше, чем результаты реальной клинической практики, однако данные популяционных регистров также подтверждают повышение выживаемости с внедрением ИТК. Относительная 5-летняя выживаемость за первое десятилетие применения ИТК составила около 70 %, тогда как в предшествующий период времени, когда интерферон (ИФН) или аллогенная трансплантация костного мозга были стандартами лечения ХМЛ, относительная выживаемость пациентов была ниже на 10–20 % [6].

В результате применения современной терапии ИТК относительная выживаемость больных ХМЛ в настоящее время близка к таковой в общей популяции. С учетом того, что в развитых странах средний возраст популяции постоянно увеличивается, можно предположить, что заболеваемость ХМЛ будет расти, а число пациентов неуклонно увеличиваться. Ежегодно в Европе диагностируют 5000 новых случаев болезни. По прогнозам исследований, в США пик распространенности ХМЛ будет достигнут в 2050 г., число

пациентов увеличится в 9 раз по сравнению с 2000 г. и составит примерно 180 тыс. [7]. С учетом этих данных пожизненное обеспечение ИТК все возрастающего числа больных становится ощутимым финансовым бременем для государства и довольно часто для самих пациентов с ХМЛ.

#### Глубокий молекулярный ответ

В исследовании III фазы IRIS, в котором изучалась эффективность иматиниба по сравнению с терапией ИФН и цитарабином, полный цитогенетический ответ (ПЦО) наблюдался у 73,8 % пациентов, применявших иматиниб, и у 8,5 % пациентов, получавших терапию ИФН [8]. При терапии ИТК был достигнут настолько низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ), что у большинства пациентов применение стандартного цитогенетического исследования было неинформативно после 6 мес лечения иматинибом, и для оценки МО требовался более чувствительный метод [9]. Такой терапевтический успех способствовал широкому внедрению молекулярного мониторинга методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, определяющей уровень химерного транскрипта BCR-ABL с чувствительностью  $10^{-4}$ – $10^{-5}$ . Цели терапии все больше стали основываться на результатах молекулярных исследований, что было изложено в соответствующих зарубежных руководствах [10, 11] и российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ [12].

Достижение большого МО (БМО); (уровень BCR-ABL  $\leq 0,1$  %) в 1-й год терапии ИТК — приоритетная цель лечения, так как предполагает очень высокий уровень выживаемости без прогрессирования [10, 12]. У части пациентов, достигших БМО, продолжение терапии ИТК ведет к постепенному углублению МО, вплоть до неопределяемого уровня транскрипта BCR-ABL [13]. Порог определяемого уровня МОБ зависит от чувствительности используемого метода анализа. Поэтому было принято решение уйти от понятия неопределяемого уровня МОБ к фиксированным значениям глубины МО [14].

Определение глубокого МО в настоящее время включает:

- глубокий МО4 (МО4) — МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL  $\leq 0,01$  % по международной шкале (IS) (или снижение уровня экспрессии транскрипта BCR-ABL на 4 порядка (4 логарифма) по сравнению с исходным уровнем), включая отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии  $>10$  тыс. копий транскрипта ABL;
- глубокий МО4,5 (МО4,5) — МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL  $\leq 0,0032$  % (IS) (или снижение уровня экспрессии транскрипта BCR-ABL на 4,5 логарифма по сравнению с исходным уровнем), включая

отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии >32 тыс. копий транскрипта ABL;

- глубокий МО5 (МО5) – МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL  $\leq 0,001$  % (IS) или неопределяемый уровень BCR-ABL при наличии >100 тыс. копий транскрипта ABL.

Образцы крови, содержащие <10 тыс. или <32 тыс. копий транскрипта ABL, считаются не подлежащими оценке в отношении глубокого МО4 и глубокого МО4,5 соответственно.

Вероятно, при эффективной терапии уровень МОБ должен снижаться до тех пор, пока лечение продолжается. Следует отметить более высокий процент достижения глубокого МО4,5 при применении терапии ИТК2 по сравнению с иматинибом, что было показано в клинических исследованиях ENESTnd и DASISION. В исследовании III фазы ENESTnd частота достижения МО4,5 за 5 лет терапии составила 54 % для нилотиниба в дозе 600 мг против 31 % для иматиниба в дозе 400 мг [15]. В исследовании DASISION, в котором сравнивалась терапия дазатинибом в дозе 100 мг с терапией иматинибом в дозе 400 мг, МО4,5 был достигнут за 5 лет терапии в 42 и 33 % случаев соответственно [16].

#### **Проблемы длительной терапии ингибиторами тирозинкиназ**

Больные ХМЛ вынуждены продолжать лечение непрерывно в течение многих лет, и со временем на первый план для них выходит проблема нежелательных явлений приема ИТК. У пациентов, получавших терапию различными ИТК, приблизительно в трети случаев наблюдаются побочные эффекты средней и тяжелой степени тяжести, обусловленные приемом ИТК [17]. Важно, что тяжесть побочных эффектов не уменьшается с течением времени. Исследования выявили нарушение как физического, так и психического состояния у пациентов с ХМЛ в возрасте до 60 лет, принимавших иматиниб, в возрасте старше 60 лет состояние здоровья обычно соответствовало возрастным нормам [18].

В результате длительной терапии ИТК2 постепенно нарастает частота менее распространенных, но более тяжелых нежелательных явлений, возникающих в течение месяцев и даже лет лечения. Эти нежелательные явления включают плевральный выпот и легочную гипертензию при терапии дазатинибом [19] и сосудистые события (ишемическая болезнь сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, нарушение мозгового кровообращения) при лечении нилотинибом [20]. Иматиниб относительно безопасен в плане возникновения таких серьезных побочных эффектов, однако описаны случаи прогрессирующего снижения клубочковой фильтрации [21]. Для женщин детородного возраста, больных ХМЛ, важным фактом

является установленная в исследованиях тератогенность ИТК [22].

Очевидно, что для многих пациентов с ХМЛ при стабильной глубокой ремиссии заболевания актуальна возможность безопасного прерывания лечения ИТК и наблюдения без терапии [23].

#### **Первые клинические исследования по изучению ремиссии без лечения**

Сохранение стабильно низкого уровня МОБ без необходимости продолжения терапии принято обозначать термином «ремиссия без лечения».

В 2002 г. F.X. Mahon и соавт. докладывали о результатах наблюдения без лечения небольшой группы пациентов, достигших ПЦО на фоне терапии ИФН и имеющих неопределяемый уровень BCR-ABL. Выживаемость без потери ПЦО не отличалась в группе больных, прекративших лечение, по сравнению с контрольной группой пациентов, оставшихся на терапии ИФН, и составила 53 % [24].

В 2004 г. французской группой исследователей было организовано пилотное исследование STIM-Pilot по прекращению терапии у 12 пациентов, имеющих в течение длительного времени неопределяемый уровень BCR-ABL. Результатом явилось сохранение молекулярной ремиссии у 6 (50 %) пациентов при сроке наблюдения 24 мес [25].

Возможность длительного наблюдения большой группы больных ХМЛ ( $n = 100$ ) без терапии ИТК впервые была описана в проспективном многоцентровом исследовании STIM (STop IMatinib). В исследование включались пациенты, получавшие терапию иматинибом не менее 3 лет, у которых в течение 2 лет и более сохранялся неопределяемый уровень МОБ. Половина пациентов до терапии иматинибом получала лечение ИФН. Вероятность поддержания глубокого МО в течение как минимум 12 мес составила 41 % [26]. Последующее наблюдение этой группы пациентов (исследование STIM1) подтвердило стабильность сохранения ремиссии без лечения в течение длительного срока: 5-летняя выживаемость без молекулярного рецидива составила 38 % [27].

В австралийском исследовании TWISTER сообщалось о практически идентичных результатах у 40 пациентов со схожими клиническими характеристиками [28]. В обоих исследованиях отмечено, что у большинства пациентов был восстановлен глубокий МО в течение 3–6 мес после возобновления терапии иматинибом. В TWISTER лечение возобновлялось при потере отрицательного уровня МОБ в 2 последовательных анализах; в STIM – при 10-кратном (1 логарифм) увеличении уровня BCR-ABL.

Таким образом, первые исследования выявили основные важные закономерности при наблюдении больных ХМЛ в ремиссии без терапии: 1) большинство молекулярных рецидивов (до 95 %) возникали

в первые 6 мес после прекращения лечения, а на более поздних сроках наблюдения такие случаи были единичными; 2) глубокий МО восстанавливался при возобновлении терапии, что доказывало безопасность применения подхода РБЛ.

### **Изменение критериев включения и возобновления терапии в более поздних клинических исследованиях**

Во французском наблюдательном исследовании A-STIM (According-STIM) в группе из 80 пациентов применяли те же критерии включения, что и в более ранних исследованиях, однако в A-STIM впервые использовали менее строгое определение молекулярного рецидива как критерия для возобновления лечения [29]. Пациенты, потерявшие неопределяемый уровень транскрипта BCR-ABL, оставались под наблюдением без терапии и возобновляли лечение иматинибом только при потере БМО (BCR-ABL >0,1 %). При этом доля пациентов с сохранявшимся БМО составила 61 % при сроке наблюдения 2 года. Примечательно, что у половины пациентов, сохраняющих РБЛ, периодически или постоянно определялся транскрипт BCR-ABL в периферической крови, однако в течение более чем 2 лет у этих больных не произошло потери БМО. Результаты A-STIM продемонстрировали, что появление/сохранение низкого уровня транскрипта BCR-ABL после прекращения лечения не обязательно ведет к рецидиву заболевания.

Согласно результатам корейского исследования KIDS (Korean Imatinib Discontinuation Study), которое включило 90 пациентов, получавших иматиниб, 59 % больных сохраняли БМО в течение 2 лет [30]. Как и в других исследованиях по прекращению терапии иматинибом, в большинстве случаев потеря БМО происходила вскоре после отмены терапии: медиана времени до потери БМО составила 3,3 мес.

В 2013 г. французская группа исследователей опубликовала промежуточные результаты исследования STIM2, которое включало только пациентов, получавших иматиниб *de novo*, без предшествующей терапии ИФН. Предварительный анализ показал частоту РБЛ, схожую с таковой в исследованиях KIDS и A-STIM, — около 60 % [31]. Поскольку в настоящее время все пациенты получают ИТК *de novo*, клинические исследования, подобные STIM2, дали возможность изучить влияние терапии иматинибом и шкалы риска Sokal на поддержание РБЛ без влияния на результат эффектов предшествующей терапии ИФН.

В самом крупном ( $n = 821$ ) международном многоцентровом исследовании EURO-SKI впервые использовались менее строгие критерии включения, чем в более ранних исследованиях: длительность терапии не менее 3 лет, глубокий МО4,0 в течение как минимум 12 мес; показанием для возобновления лечения являлась потеря БМО. В EURO-SKI вошли пациенты, получавшие терапию иматинибом (как *de novo*, так и после ИФН), нилотинибом и дазатинибом

в любой линии терапии, однако пациенты с предшествующей резистентностью к терапии ИТК не включались. Исследование в настоящий момент продолжается. По результатам предварительного анализа выживаемость без молекулярного рецидива снижалась с течением времени и составила 60, 56, 49 и 47 % через 6, 12, 24 и 36 мес соответственно [32]. Результаты EURO-SKI подтверждают вероятность развития поздних рецидивов и необходимость регулярного молекулярного мониторинга в течение всего периода наблюдения без терапии.

### **Клинические исследования по изучению ремиссии без лечения после отмены ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (нилотиниба, дазатиниба)**

Исследования по прекращению терапии ИТК2 стартовали относительно недавно, но результаты нескольких из них уже опубликованы. Данные представляют большой интерес, так как терапия ИТК2 в 1-й линии при ХМЛ ассоциирована с более быстрым снижением уровня транскрипта BCR-ABL и более высокой частотой достижения глубокого МО по сравнению с иматинибом [15, 31]. Переход на нилотиниб во 2-ю линию лечения также повышает вероятность достижения глубокого МО [33]. Эти данные позволили предположить, что терапия ИТК2 может повысить вероятность успеха применения стратегии РБЛ. Однако в настоящий момент в исследованиях не получено информации о повышении вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом.

Прекращение терапии нилотинибом наиболее изучено в нескольких исследованиях. В проспективное исследование ENESTfreedom включались больные, получавшие нилотиниб в 1-й линии терапии и достигшие МО4,5. После фазы консолидации, длившейся 1 год, 190 пациентов, сохранивших в течение этого времени глубокий МО4,5, вступили в фазу наблюдения без терапии [34]. В исследовании ENESTор также после 1 года консолидации наблюдались без терапии 126 больных, получавших нилотиниб во 2-й линии после непереносимости или неудачи лечения иматинибом [35]. Потеря БМО являлась критерием возобновления лечения в обоих исследованиях. По предварительным результатам, частота сохранения РБЛ через 12 мес наблюдения составила 51 % в ENESTfreedom и 58 % в ENESTор. Следует отметить, что при сравнении групп пациентов, перешедших на нилотиниб во 2-й линии терапии вследствие резистентности и непереносимости, не было получено статистически значимых различий в частоте РБЛ [35].

Однако в других исследованиях по прекращению терапии ИТК2 фактор предшествующей резистентности имел значение для сохранения РБЛ. Японское проспективное исследование DADI включало 63 пациента, получавших дазатиниб во 2-й линии терапии [36]. Прерыванию лечения предшествовала фаза

консолидации в течение 1 года. Большинство пациентов были переведены на дазатиниб из-за непереносимости иматиниба либо по их собственному желанию; лишь у 21 % больных были признаки резистентности по критериям ELN. Лечение возобновлялось при потере МО4, подтвержденной однократно. Частота РБЛ составила 58 % среди пациентов, перешедших на дазатиниб вследствие непереносимости, тогда как у пациентов с резистентностью или субоптимальным ответом на иматиниб – лишь 8 %.

Более низкая частота РБЛ у пациентов на фоне 2-й линии лечения после неудачи терапии иматинибом также наблюдалась по данным французского исследования STOP 2G-ТКИ [37]. Исследование включало пациентов, получавших нилотиниб или дазатиниб в 1-й или последующих линиях терапии в течение 3 лет и более при длительности МО4,5 не менее 2 лет. При этом отрицательное влияние резистентности к иматинибу в анамнезе было менее выражено. Так, частота РБЛ к 12 мес наблюдения составила 42 % у пациентов, переведенных на ИТК2 из-за субоптимального ответа или резистентности к иматинибу, против 67 % пациентов с оптимальным ответом, переведенных на терапию ИТК2 вследствие непереносимости.

#### **Прогностические факторы сохранения ремиссии без лечения**

Результаты исследований показали, что при стабильном глубоком МО возможно безопасное прекращение лечения при условии регулярного мониторинга уровня экспрессии BCR-ABL [26–28, 32, 35, 37]. Общими чертами для всех исследований РБЛ является включение пациентов с длительностью предшествующей терапии ИТК не менее 3 лет и стабильным глубоким МО (МО4–МО4,5) сроком не менее 1–2 лет. Однако выживаемость без молекулярного рецидива после отмены ИТК, по данным разных исследований, варьирует от 40 до 60 % [38]. Поэтому для определения группы пациентов, у которых наиболее высока вероятность сохранения РБЛ, в настоящее время проводится поиск клинических факторов, потенциально влияющих на успех данного подхода.

Изучено большое число параметров, прогнозирующих вероятность сохранения РБЛ: возраст, пол, тип транскрипта BCR-ABL (b2a2 по сравнению с b3a2), группа риска Sokal, предлеченность ИФН, различные ИТК, достижение раннего МО через 3 мес после начала терапии, время до достижения глубокого МО, субоптимальный ответ или резистентность к ИТК, общая длительность терапии ИТК, глубина (МО4 против МО4,5) и продолжительность глубокого МО, сопутствующие заболевания, наличие синдрома отмены ИТК, количество НК-клеток и субпопуляции Т-лимфоцитов.

Среди вышеперечисленных параметров общая продолжительность терапии ИТК наиболее часто

отмечается исследователями как значимый фактор прогноза сохранения РБЛ. В исследовании STIM1 вероятность сохранения РБЛ при сроке терапии ИТК более или менее 4,5 года перед прекращением терапии составила 50 % против 22 % соответственно [27], в EURO-SKI при длительности терапии более 5,8 года – 63 % против 41 % для больных, получавших терапию меньше этого срока [32]. В канадском исследовании TRAD при сопоставлении результатов при сроке терапии ИТК более и менее 8,7 года вероятность сохранения РБЛ составила 80,5 и 34,6 % соответственно [39].

Спорным остается вопрос о значении глубины МО (МО4 против МО4,5) на момент отмены терапии. В ряде исследований отмечено, что более глубокий МО коррелирует с высокой вероятностью сохранения РБЛ [39–41], в то время как в предварительном анализе крупнейшего на сегодняшний день исследования EURO-SKI не выявлено статистически значимого влияния глубины МО [32].

В нескольких исследованиях сообщается, что продолжительность глубокого МО также является важным фактором сохранения РБЛ. По данным EURO-SKI, при длительности глубокого МО более 3,1 года и менее 3,1 года вероятность сохранения БМО к 6 мес отмены терапии составила 61 и 44 % соответственно. При этом каждый дополнительный год поддержания на лечении МО4,0 увеличивал вероятность сохранения РБЛ к 6 мес отмены терапии на 3 % [32]. Аналогичным образом в исследовании TRAD показано, что вероятность сохранения РБЛ к 6 мес возрастает по мере увеличения длительности МО4,0 на фоне терапии иматинибом и составляет 41, 70,4 и 94,4 % для сроков поддержания МО4 в течение  $\leq 7,8$ ;  $> 7,8$  и  $\geq 10,6$  года соответственно [39].

Однако продолжительность глубокого МО, как правило, взаимосвязана с продолжительностью воздействия ИТК. Результаты исследования EURO-SKI показали, что именно длительность глубокого МО является более важным фактором успеха поддержания РБЛ, чем длительность терапии [32]. Этот результат может просто отражать тот факт, что более быстрое достижение МО на фоне терапии ИТК является показателем чувствительности лейкозных клеток к воздействию ИТК и может быть предиктором более длительного сохранения глубокого МО. В некоторых исследованиях показано, что ранний МО положительно влияет на вероятность достижения глубокого МО, а в дальнейшем и на вероятность сохранения РБЛ [28, 42].

Как было показано в исследованиях DADI и STOP 2G-ТКИ, предшествующая резистентность к терапии ИТК (в соответствии с критериями ELN) является важным предиктором низкой вероятности сохранения РБЛ [35, 37].

Другие факторы прогноза, ассоциированные с более высокой частотой развития молекулярного рецидива, включая молодой возраст [41, 42] и высокую

группу риска по Sokal [26, 28], реже упоминаются как значимые для сохранения РБЛ. Терапия ИФН, предшествующая ИТК, отмечается некоторыми исследователями как предиктор поддержания РБЛ [26].

В России в 2017 г. подведены итоги наблюдательного исследования РБЛ, включившего 70 пациентов с глубоким МО (как минимум МО4,0) в течение не менее 1 года на момент прекращения лечения, и остановивших лечение по разным причинам (токсичность ИТК, беременность, желание пациентов, отсутствие обеспечения ИТК). Включались пациенты, получавшие лечение иматинибом и ИТК2 как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, в том числе с предшествующей резистентностью к ИТК. Выживаемость без терапии через 6, 12 и 24 мес наблюдения составила 69, 50 и 39 % соответственно, что сопоставимо с международными данными, однако следует учесть, что 9 % больных возобновляли терапию без потери БМО. Единственным достоверно значимым для прогноза сохранения РБЛ фактором оказалась группа риска Sokal, хотя наблюдалась тенденция к большей вероятности сохранения БМО у больных с длительностью МО4 более 2 лет на момент включения и терапией ИФН в анамнезе. В данном исследовании не отмечено отрицательного влияния предшествующей резистентности к терапии 1-й линии иматинибом на вероятность сохранения РБЛ, что может быть связано с малым числом наблюдений [43].

### **Повторное прекращение терапии**

Пациентам с молекулярным рецидивом после первой попытки сохранения РБЛ вновь возобновляется терапия, в большинстве случаев тем же ИТК. Недавно французской группой исследователей описана возможность сохранения РБЛ в случае повторной отмены терапии. В исследование RE-STIM включались больные с неудачей первой попытки отмены ИТК в ходе различных клинических испытаний (STIM, A-STIM, EUROSKI), у которых после возобновления терапии сохранялся в течение  $\geq 1$  года неопределяемый уровень транскрипта BCR-ABL при чувствительности 4,5 логарифма (медиана длительности 2-го периода терапии 2,1 года). Вероятность повторного сохранения РБЛ составила 35 % через 3 года наблюдения [44]. Однако важно отметить, что критерии молекулярного рецидива в ходе первой попытки РБЛ различались — у части больных это была потеря неопределяемого МО4,5, у других — потеря БМО.

В исследовании RE-STIM выявлена зависимость сохранения РБЛ как при первой, так и при второй попытке отмены терапии от уровня МОБ через 3 мес в ходе первого периода наблюдения без лечения. В подгруппах пациентов, сохранявших неопределяемый МО4,5 и потерявших МО4,5, но сохранявших БМО через 3 мес после первой попытки РБЛ, вероятность повторного поддержания РБЛ составила 46 и 31 % соответственно. Примечательно, что у всех

больных, потерявших БМО к 3 мес первого периода наблюдения без терапии, при повторной отмене также развивался молекулярный рецидив [44]. Таким образом, при использовании потери БМО как критерия молекулярного рецидива неудача попытки РБЛ представляется отрицательным фактором для успешного повторного наблюдения без терапии.

Согласно данным RE-STIM частота сохранения РБЛ в течение первого периода без терапии также достоверно больше в группе пациентов, сохранявших неопределяемый МО4,5 к 3 мес, по сравнению с больными, потерявшими его: 72 % против 27 % через 36 мес наблюдения. Сходные данные получены в исследовании STOP 2G-ТКИ, в котором сохранение МО4,5 к 3 мес после отмены ИТК также явилось благоприятным маркером поддержания РБЛ, вероятность которой составляла 81,8 % против 17,8 % у пациентов, потерявших МО4,5 к этому сроку [37].

### **Безопасность пациентов, участвующих в клинических исследованиях ремиссии без лечения**

Решающим условием для безопасного наблюдения больных в РБЛ является своевременный молекулярный контроль методом ПЦР, который обычно проводится ежемесячно в первые полгода после прекращения лечения и далее 1 раз в 2–3 мес. Также важно, чтобы молекулярное исследование выполнялось в стандартизированной лаборатории и результат выражался по международной шкале, только в этом случае значения БМО и глубокого МО могут быть определены достоверно.

У пациентов с молекулярным рецидивом в условиях клинических исследований терапия быстро возобновлялась, чаще всего с использованием того же ИТК, что и до прекращения лечения (за исключением ситуаций, когда необходима была смена терапии, например в случае развития значительной токсичности).

Согласно результатам клинических исследований РБЛ у большинства пациентов был восстановлен глубокий МО после возобновления лечения ИТК [27, 28, 32, 34–37, 41, 43], что свидетельствует о безопасности наблюдения без терапии в отношении развития вторичной резистентности при условии строгого молекулярного контроля и своевременного возобновления терапии. Среди всех опубликованных данных имеются лишь 2 исключения. В первом случае потеря БМО сопровождалась появлением мутации гена BCR-ABL F359V, определяющей резистентность к нилотинибу [34]. В исследовании A-STIM у 1 пациента произошла трансформация заболевания в лимфоидный бластный криз. Этот пациент отличался от современной популяции больных ХМЛ тем, что терапия иматинибом была начата у него через 10 лет от момента постановки диагноза. БМО был потерян после прекращения терапии, восстановлен после возобновления лечения, однако через 8,5 мес у пациента развивался бластный криз [29]. Несмотря на то что формально связь с попыткой

остановки терапии не была установлена, в текущих и будущих исследованиях требуется настороженность в отношении развития подобной ситуации.

### **Синдром отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ**

Предполагается, что прекращение терапии приведет к исчезновению побочных эффектов ИТК, и действительно, большинство нежелательных явлений, связанных с лечением, регрессируют после отмены терапии [45]. Однако, по данным исследований, примерно в 30 % случаев наблюдается появление или ухудшение ранее существующего болевого синдрома в суставах, мышцах и костях, а в некоторых случаях — кожный зуд. Перечисленные симптомы расцениваются исследователями как синдром отмены терапии ИТК [46], который возникает чаще всего через несколько недель после отмены лечения, может сохраняться в течение нескольких месяцев, исчезает самостоятельно, либо после назначения анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. В редких случаях при развитии синдрома отмены требуется назначение преднизолона [46]. После возобновления терапии у пациентов с молекулярным рецидивом проявления синдрома отмены быстро купируются [46, 47]. Развитие синдрома отмены описано как после применения иматиниба [40, 48], так и после ИТК2 [34, 49].

Предположительно возникновение синдрома отмены связано с BCR-ABL-независимыми эффектами ИТК [50], однако точные патофизиологические механизмы этого явления в настоящее время требуют изучения. Известно об исследовании связи развития синдрома отмены с повышением активности воспалительных маркеров и креатинфосфокиназы [40, 46, 48], а также с наличием электролитных нарушений [48], однако статистически значимых отклонений не описано.

В исследовании ENESTfreedom было отмечено более частое появление мышечно-скелетного болевого синдрома у женщин [34], а японской группой исследователей показана взаимосвязь синдрома отмены и низкой массы тела [48].

Во французской когорте пациентов, участвующих в исследованиях STIM2 и EURO-SKI, описана взаимосвязь длительности предшествующей терапии ИТК и наличия заболеваний опорно-двигательной системы в анамнезе [51]. По данным KIDS, большая длительность терапии иматинибом также названа фактором прогноза развития синдрома отмены [40].

В исследовании KIDS отмечено, что у пациентов с синдромом отмены более высока вероятность поддержания РБЛ [40], однако эти данные не подтверждались другими исследователями [46].

### **Оценка качества жизни пациентов во время терапии ингибиторами тирозинкиназ и после ее прекращения**

В настоящее время в международном гематологическом сообществе при оценке эффективности и безопасности лечения больных ХМЛ все большее

внимание уделяется оценке информации, полученной непосредственно от больного и позволяющей судить об эффекте проводимого лечения, а также о его рисках с точки зрения самого пациента [52].

У больных ХМЛ с глубоким МО, длительно получающих лечение ИТК, клиническая симптоматика и жалобы часто связаны не с основным заболеванием, а с нежелательными явлениями терапии и сопутствующей патологией. В связи с тем что одна из основных целей ведения больных ХМЛ без терапии — обеспечить максимально высокое качество жизни пациентов, важной является комплексная оценка их состояния, которая должна включать наряду с клиническими показателями информацию о качестве жизни [53]. Следует отметить, что данных о качестве жизни и симптомах у больных ХМЛ с хронической фазой с глубоким МО, длительно получающих лечение ИТК, мало и они не систематизированы, а исследования, посвященные оценке качества жизни у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК, единичны.

Предполагается, что прекращение терапии ИТК может улучшить качество жизни пациентов, однако в международном исследовании ENESTop Study по прекращению лечения нилотинибом во 2-й линии были зарегистрированы минимальные изменения показателей качества жизни после прерывания терапии. Вероятно, такой результат связан с высокоселективной популяцией пациентов в данном исследовании, не имевших непереносимости терапии нилотинибом в течение минимум 3 лет перед остановкой терапии и с исходно высокими показателями качества жизни на скрининге [54].

Проблема, которая в настоящее время также недостаточно изучена — психологическое воздействие прекращения лечения. Некоторые пациенты могут испытывать значительный страх возникновения рецидива. Так, в итальянском исследовании около 50 % пациентов отмечали, что опасаются потери ремиссии заболевания [55].

### **Проблемы ведения больных в фазе ремиссии без лечения**

У небольшого числа пациентов (около 2–3 % впервые диагностированных случаев ХМЛ), имеющих атипичные транскрипты BCR-ABL (p190/e1a2, p230/e19a2), трудно мониторировать уровень транскрипта, измеренный по международной шкале [14]. Такие пациенты не могут быть кандидатами для участия в исследовании РБЛ, так как у них молекулярные показатели (достижение БМО или МО4,5) часто не могут быть точно измерены. Если исходный (до лечения) тип транскрипта BCR-ABL неизвестен, существует вероятность, что такие пациенты имеют атипичный транскрипт и определяемый у них в процессе терапии низкий уровень BCR-ABL является ложным.

Согласно существующим рекомендациям пациентам, имеющим в анамнезе резистентность к терапии ИТК, наблюдение без лечения противопоказано [11,

56], и прекращение терапии у таких больных в условиях реальной клинической практики является крайне спорным подходом с учетом высокого риска развития рецидива по результатам нескольких исследований [35, 37].

Почти все данные о РБЛ касаются больных в хронической фазе ХМЛ. Маловероятно, что у пациентов с фазой акселерации или с бластным кризом в анамнезе когда-либо будет возможна попытка достижения РБЛ вне клинического исследования.

Существующая информация относится к опыту достижения РБЛ у взрослых, а данные о РБЛ в детском возрасте очень ограничены, так как случаи ХМЛ у детей редки [57, 58]. Эта область очень важна для изучения исследователями, поскольку продолжительность лечения у детей и подростков намного больше и вероятность развития токсичности возрастает. В частности, для таких пациентов характерны проблемы, связанные с ростом и нарушением метаболизма в костной ткани [59].

### Области будущего исследования

С учетом того, что примерно у 30 % больных после отмены лечения возникает синдром отмены терапии ИТК, открытыми для изучения вопросами остаются как механизмы его развития, так и пути его предупреждения. В настоящее время в Великобритании проводится исследование деэскалации доз ИТК у пациентов со стабильным БМО и глубоким МО4, предварительные результаты которого показали безопасность такого подхода в обеих группах больных, а также снижение частоты и степени выраженности болевого синдрома, описываемого при полной отмене терапии ИТК [60]. Возможность улучшения результатов РБЛ или минимизации проявлений синдрома отмены при постепенном снижении дозы ИТК, предшествующем полной отмене лечения, является предметом изучения в будущем.

Различные исходы у пациентов, участвующих в исследованиях РБЛ и имеющих одинаковый уровень МОБ перед остановкой терапии, доказывают большое влияние дополнительных биологических факторов. Значимый поиск таких факторов проводится в области иммунологии. В некоторых исследованиях обнаружено увеличение количества НК-клеток (или их функциональных субпопуляций) у пациентов, сохраняющих РБЛ, по сравнению с теми, у кого произошел молекулярный рецидив [61, 62]. Возможно, в патологический процесс при ХМЛ вовлекаются различные иммунологические эффекторы, такие как цитотоксические Т-лимфоциты, равно как и НК-клетки [63]. Какие из биологических маркеров более важны, пока неясно, и на текущий момент ни в одном исследовании не было продемонстрировано их самостоятельной (независимо от клинических данных) прогностической

значимости. Выявление биомаркеров, предопределяющих высокую вероятность поддержания РБЛ, может стать дополнительным фактором при решении вопроса об отмене терапии ИТК.

Значительный прогресс достигнут в количественной оценке уровня экспрессии BCR-ABL методом ПЦР, но погрешность измерения данного метода нарастает за счет стохастических эффектов по мере уменьшения уровня определяемой мишени. Более чувствительными методами, которые могли бы нивелировать эту погрешность, являются цифровая (digital) ПЦР [64] и BCR-ABL1 геномная ДНК-ПЦР [65]. Исследователи сравнивали количественное определение BCR-ABL методом ДНК- и РНК-ПЦР в серии проб и показали, что разные пациенты могут иметь более высокую или низкую экспрессию матричной РНК BCR-ABL при сопоставимом количестве лейкозных клеток [65]. Вследствие этих индивидуальных различий количественное измерение РНК-ПЦР не всегда позволяет оценить истинный уровень МОБ у некоторых пациентов. Несмотря на то что ДНК-ПЦР и цифровая ПЦР пока не доступны в широкой клинической практике, возможно, эти исследовательские инструменты позволят в будущем более точно оценить взаимосвязь уровня МОБ и исход РБЛ.

### Заключение

Имеющиеся результаты клинических исследований показывают возможность безопасной отмены терапии ИТК у пациентов с ХМЛ, соответствующих определенным критериям. Оптимальные для поддержания РБЛ критерии в настоящее время являются предметом для обсуждения. Есть свидетельства о том, что более длительный срок лечения и/или глубокого МО ассоциирован с большей вероятностью поддержания РБЛ, в то время как резистентность к предшествующей терапии ИТК в настоящее время рассматривается как относительное противопоказание к попытке РБЛ. По-видимому, следует избегать обобщения прогностической ценности какого-либо одного фактора и в каждом случае оценивать риск и пользу прекращения терапии у конкретного пациента по совокупности всех данных.

До сих пор многие вопросы, касающиеся РБЛ, требуют изучения, что определяет важность продолжения проспективных клинических исследований. Тем не менее в настоящее время международными экспертными группами в рекомендации по терапии ХМЛ уже включена возможность применения РБЛ в широкой клинической практике, предложены основные критерии отбора и организации наблюдения пациентов [11, 38, 56]. Применение РБЛ позволит перейти от пожизненного лечения к терапии с возможностью ее завершения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив* 2013;85(7):4–9. [Turkina A.G., Chelysheva E.Yu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(7):4–9. (In Russ.)].
2. 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.
3. Sasaki K., Strom S.S., O'Brien S. et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol* 2015;2(5):186–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
4. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
5. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G. et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Proceedings of the 20<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association*. *Haematologica* 2015;100(S1):437.
6. Pulte D., Barnes B., Jansen L. et al. Population level survival of patients with chronic myelocytic leukemia in Germany compared to the US in the early 21<sup>st</sup> century. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):70. DOI: 10.1186/1756-8722-6-70.
7. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012;118(12):3123–7. DOI: 10.1002/cncr.26679.
8. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
9. Ross D.M., Branford S., Moore S., Hughes T.P. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia* 2006;20(4):664–70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404139.
10. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
11. Hochhaus A., Saussele S., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):41–51. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.
12. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваяев В.А. 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. [Turkina A.G., Zarutskiy A.Yu., Shuvaev V.A. et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):294–316. (In Russ.)].
13. Branford S., Seymour J.F., Grigg A. et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCRABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 2007;13(23):7080–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0844.
14. Cross N.C., White H.E., Colomer D. et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29(5):999–1003. DOI: 10.1038/leu.2015.29.
15. 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.
16. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
17. Williams L.A., Garcia Gonzalez A.G., Ault P. et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(5):641–7. DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687.
18. Efficace F., Baccarani M., Breccia M. et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118(17):4554–60. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347575.
19. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.
20. Chai-Adisaksopha C., Lam W., Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57(6):1300–10. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091929.
21. Yilmaz M., Lahoti A., O'Brien S. et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2015;121(21):3894–904. DOI: 10.1002/cncr.29587.
22. Palani R., Milojkovic D., Apperly J.F. Managing pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015;94:167–76. DOI: 10.1007/s00277-015-2317-z.
23. Sauße 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.
24. Mahon F.X., Delbrel X., Cony-Makhoul P. et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol* 2002;20(1):214–20. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.214.
25. Rousselot P., Huguet F., Rea D. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109(1):58–60. DOI: 10.1182/blood-2006-03-011239.
26. 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, multi-centre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Yhim H.Y., Lee N.R., Song E.K. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leuk Res* 2012;36(6):689–93. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.02.011.
  31. Mahon F.X., Nicolini F.E., Noel M.P. et al. Preliminary report of the STIM2 study: a multicenter stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 55<sup>th</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, LA. Blood* 2013;122(21):Abstract 654.
  32. 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.
  33. Hughes T.P., Lipton J.H., Spector N. et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after longterm imatinib. *Blood* 2014;124(5):729–36. DOI: 10.1182/blood-2013-12-544015.
  34. Hochhaus A., Masszi T., Giles F.J. et al. Treatment-free remission following front-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTFreedom study. *Leukemia* 2017;31(7):1525–31. DOI: 10.1038/leu.2017.63.
  35. Mahon F.X., Boquimpani C., Kim D. et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study. *Ann Intern Med* 2018;168(7):461–70. DOI: 10.7326/M17-1094.
  36. 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):528–35. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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 59<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; Atlanta, GA. Blood* 2017;130(1):Abstract 1622.
  40. 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(6):717–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.139899.
  41. Mori S., Vagge E., le Coutre P. et al. Age and pPCR 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.
  42. Fava C., Rege-Carmbrin G., Dogliotti I. et al. Observational study of CML Italian patients who discontinued TKIs. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; Atlanta, GA. Blood* 2017;130(1):Abstract 1616.
  43. 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. [Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Shuvaev V.A. et al. Follow-up results of patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(12):86–96. (In Russ.)].
  44. Legros L., Nicolini F.E., Etienne G. et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123(22):4403–10. DOI: 10.1002/cncr.30885.
  45. Park J.S., Lee S.E., Jeong S.H. et al. Change of health-related profiles after imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2016;57(2):341–7. DOI: 10.3109/10428194.2015.1049166.
  46. Richter J., Soderlund S., Lubking 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.
  47. 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
  48. Katagiri S., Tauchi T., Ando K. et al. Low body weight and body mass index may be associated with musculoskeletal pain following imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Rep* 2017;7:33–5. DOI: 10.1016/j.lrr.2017.04.002.
  49. Shah N.P., Gutiérrez J.V.G., Jiménez-Velasco A. et al. Dasatinib discontinuation in patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) and stable deep molecular response (DAS-FREE). *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; Atlanta, GA. Blood* 2017;130(1):Abstract 314.
  50. Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N. et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits *in vitro* signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):139–45.
  51. Berger M.G., Pereira B., Oris C. et al. Osteoarticular pain after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI): a French cohort. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 57<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; Orlando, FL. Blood* 2015;126(23):Abstract 137.
  52. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Ломаиа Е.Г. и др. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. *Онкогематология* 2015;10(3):18–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27. [Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G. et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. *Oncogematology = Onkogematologiya* 2015;10(3):18–27. (In Russ.)].
  53. Mahon X.F. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2017;(1):102–9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.102.
  54. Mahon X.F., Boquimpani C.M., Takahashi N. et al. Patient-reported quality of life before and after stopping treatment in the ENESTop trial of treatment-free remission for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; San Diego, CA. Blood* 2016;128(22):Abstract 1891.
  55. Breccia M., Efficace F., Sica S. et al. Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: a patient-based survey on 1133 patients. *Leuk Res* 2015;39(10):1055–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.07.004.

56. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version I 2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(9):1108–35. DOI: 10.6004/jncn.2018.0071.
57. Giona F., Saglio G., Moleti M.L. et al. Treatment-free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015;168(2):305–8. DOI: 10.1111/bjh.13103.
58. Millot F., Claviez A., Leverger G. et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(2):355–7. DOI: 10.1002/pbc.24521.
59. Choeprasert W., Yansomdet T., Natesirinkul R. et al. Adverse effects of imatinib in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Int* 2017;59(3):286–92. DOI: 10.1111/ped.13136.
60. 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):310–6. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
61. Pander M.M., Olsson-Stromberg U., Lahteenmaki H. et al. Early disease relapse after tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in CML is related both to low number and impaired function of NK-cells. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting; San Francisco, CA. Blood* 2014;124(21):Abstract 812.
62. Rea D., Dulphy N., Henry G. et al. Low natural killer (NK) cell counts and functionality are associated with molecular relapse after imatinib discontinuation in patients (pts) with chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) with undetectable BCR-ABL transcripts for at least 2 years: preliminary results from immunostim, on behalf of STIM investigators. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 55<sup>th</sup> ASH Annual Meeting. New Orleans, LA. Blood* 2013;122(21):Abstract 856.
63. Mumprecht S., Schurch C., Schwaller J. et al. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 2009;114(8):1528–36. DOI: 10.1182/blood-2008-09-179697.
64. Ross D.M., Branford S. Minimal residual disease: the advantages of digital over analog polymerase chain reaction. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1161–3. DOI: 10.3109/10428194.2011.580481.
65. Alikian M., Ellery P., Forbes M. et al. Next-generation sequencing-assisted DNA-based digital PCR for a personalized approach to the detection and quantification of residual disease in chronic myeloid leukemia patients. *J Mol Diagn* 2016;18(2):176–89. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.09.005.

#### Вклад авторов

А.Н. Петрова, А.Г. Туркина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Е.Ю. Чельшева: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

A.N. Petrova, A.G. Turkina: reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
E.Yu. Chelysheva: reviewing of publications on the article's topic.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

А.Н. Петрова/A.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-5730-259>  
Е.Ю. Чельшева/E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>  
А.Г. Туркина/A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

# MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение

И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, Н.В. Бакулина<sup>1</sup>, С.Л. Воробьев<sup>2</sup>, Е.А. Попова<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>3,4</sup>,  
П.А. Зейналова<sup>3</sup>, Т.А. Ильчишина<sup>5</sup>, В.В. Лозовая<sup>3</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>2</sup>ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2;

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

<sup>4</sup>кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>5</sup>Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника»; Россия, 195030 Санкт-Петербург, проспект Ударников, 19, корп. 1

**Контакты:** Ольга Александровна Малихова [talikhova@inbox.ru](mailto:talikhova@inbox.ru)

Из-за выраженного полиморфизма эндоскопических проявлений MALT-лимфомы желудка, зачастую имитирующих воспалительные изменения различной этиологии, возникают сложности своевременной диагностики данного заболевания. Настороженность врача-эндоскописта и применение комплексных подходов к эндоскопической диагностике с учетом разработанных критериев дифференциации, несомненно, позволят улучшить результаты лекарственного лечения.

**Ключевые слова:** MALT-лимфома, лимфома желудочно-кишечного тракта, эндоскопическая диагностика лимфом, неходжкинская лимфома желудка, *Helicobacter pylori*, эндосонография, гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка, антихеликобактерная терапия, эрадикационная терапия

**Для цитирования:** Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Воробьев С.Л. и др. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. Онкогематология 2019;14(3):23–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-23-37

## MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach: modern diagnostic approaches and own clinical observation

I.G. Bakulin<sup>1</sup>, N.V. Bakulina<sup>1</sup>, S.L. Vorobyov<sup>2</sup>, E.A. Popova<sup>1</sup>, O.A. Malikhova<sup>3,4</sup>, P.A. Zeynalova<sup>3</sup>,  
T.A. Ilchishina<sup>5</sup>, V.V. Lozovaya<sup>3</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

<sup>2</sup>National Center for Clinical Morphological Diagnostics; Build. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint-Petersburg 192283, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Department of Oncology and Palliative Medicine; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>5</sup>Multidisciplinary medical holding "SM Clinic"; Build. 1, 19 Prospekt Udarnikov, Saint-Petersburg 195030, Russia

Due to the pronounced polymorphism of stomach MALT-lymphoma endoscopic manifestations, often mimicking inflammatory changes of various etiologies, difficulties arise in the timely diagnosis of this disease. The alertness of the endoscopist and the use of integrated approaches to endoscopic diagnosis, taking into account the existing criteria for differential diagnosis, will undoubtedly improve the results of treatment.

**Key words:** MALT lymphoma, gastrointestinal lymphoma, endoscopic diagnosis of lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma of the stomach, *Helicobacter pylori*, endosonography, gastritis-like variant of stomach non-Hodgkin's lymphoma, anti-*Helicobacter pylori* therapy, eradication therapy

**For citation:** Bakulin I.G., Bakulina N.V., Vorobyov S.L. et al. MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach: modern diagnostic approaches and own clinical observation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):23–37.

### MALT-лимфома. Общие положения

В течение последних лет произошли значительные изменения в представлениях о неходжкинской лимфоме (НХЛ) в целом и MALT-лимфоме (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками) в частности. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении НХЛ, отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости. В России лимфомы составляют 2,8 % от числа всех злокачественных опухолей. Заболеваемость среди мужчин составляет 6,8 на 100 тыс. населения, среди женщин – 5,0 на 100 тыс. населения [1].

Среди всех НХЛ на долю экстранодальных лимфом гастроинтестинального тракта приходится от 14 до 27 % всех экстранодальных поражений, что составляет 1–10 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом в 50–75 % случаев поражается желудок, в 20–35 % – тонкая кишка, в 5–10 % – толстая кишка [2].

В настоящее время показано, что в желудке могут развиваться лимфомы с различным потенциалом злокачественности разных морфоиммунологических вариантов, однако среди первичных лимфом желудка наиболее часто встречается MALT-лимфома.

Согласно современным данным MALT-лимфома желудка представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MALT-тип), развивающуюся на фоне длительного воспалительного процесса. Установлено, что 90 % больных MALT-лимфомой инфицированы *Helicobacter pylori*, а приблизительно 75 % *H. pylori*-положительных желудочных MALT-лимфом достигают полной ремиссии только путем элиминации этой бактерии. На фоне длительного антигенного воздействия на слизистую оболочку желудка, обусловленного *H. pylori*, формируются хронические воспалительные изменения, преимущественно в антральном и препилорическом отделах [3]. Помимо этого, *H. pylori* непосредственно и посредством цитотоксина вызывает активизацию Т-лимфоцитов и макрофагов. Цитокины вызывают пролиферацию В-клеток и способствуют развитию лимфоидных фолликулов, агрегатов лимфоцитов в толще слизистой оболочки желудка. Таким образом, возникает и разрастается организованная лимфоидная ткань. Под влиянием перманентной антигенной стимуляции в В-лимфоцитах могут происходить различные молекулярно-генетические повреждения, в частности возникают следующие генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). В 30–50 % случаев зрелоклеточных MALT-лимфом определяют высокоспецифичную транслокацию t(11;18), которую не отмечают при других вариантах лимфом. Эта транслокация приводит к образованию и экспрессии химерного сливного продукта генов AP12-MLT, обладающего антиапоптотическим действием [4]. Параллельно с нарушением пролиферации

снижается активность важного супрессора опухоли – гена *bcl10*. Совокупность этих факторов приводит к активации NF-κB, который транслоцируется в ядро и активирует онкогены [5, 6].

Для MALT-лимфом характерна низкая пролиферативная активность, что отражает основной патогенетический механизм этих опухолей – дефект апоптоза. Транслокация t(11;18) ассоциируется с более агрессивным течением MALT-лимфом. По данным ряда авторов, при наличии этой транслокации ремиссии опухоли после эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков не происходит.

Ранняя диагностика MALT-лимфомы желудка сложна из-за отсутствия клинических проявлений заболевания либо наличия у пациента неспецифических жалоб, характерных для многих заболеваний ЖКТ (боли в эпигастральной области, изжога, отрыжка, рвота) [7].

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика MALT-лимфомы основывается на эндоскопическом и морфологическом исследовании. При этом ранняя диагностика лимфом ЖКТ проблематична, поскольку при локализации опухоли в ЖКТ не возникает патогномичных для НХЛ симптомов. Больные жалуются на общую слабость, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита и снижение массы тела. Эти жалобы нивелируются симптомами интеркуррентных заболеваний, тем самым ограничивая возможности правильной интерпретации жалоб больных. При подобных обстоятельствах для установления лимфомы ЖКТ неоспоримое значение приобретают эндоскопические и рентгенологические методы исследования. Целями этих методов диагностики, в частности эндоскопических, выступают ревизия различных отделов ЖКТ, выявление новообразований с возможным забором материала для бактериологического, цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования.

Для эндоскопической диагностики лимфом ЖКТ важными критериями являются знания о внешнем виде злокачественных неэпителиальных новообразований. Уже в первой классификации сарком желудка в 1921 г. были отмечены экзогастрические, эндогастрические, экзоэндогастрические и инфильтративные формы роста опухоли. Затем была выделена смешанная форма роста (З.И. Карташев, 1938).

Макроскопические проявления этих опухолей в пищеварительном тракте в целом весьма вариabельны и зависят от степени дифференцировки клеток, характера и темпа роста опухоли, распространенности по отношению к стенке органа. В работе А.А. Машалова отмечается, что дифференцированные формы лимфом желудка имеют большую склонность к инфильтративному росту, преимущественно по собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистому слою, что приводит к резкому утолщению складок,

на поверхности которых часто визуализируются полиповидные разрастания и поверхностные эрозии [5]. Дальнейшее увеличение массы опухоли приводит к появлению обширных плоских новообразований, утолщению стенки органа, уменьшению просвета, а также к снижению эластичности и замедлению перистальтики на пораженных участках. При менее дифференцированных опухолях отмечается их склонность к инвазивному росту с образованием язв неправильной формы и мелкобугристым дном. При этом зачастую язвы глубокие и являются источником различного рода осложнений. Все эти изменения в желудке стало возможным видеть с помощью эндоскопа. По данным И.В. Поддубной, инфильтративная форма роста опухоли встречается наиболее часто (50 %), экзофитная форма – в 20–25 % случаев, реже отмечаются смешанная и язвенная формы (менее 15 %). Этим может объясняться высокая частота осложнений в виде кровотечения, перфорации, развития перитонита, кишечной непроходимости с высокой смертностью от осложнений (12–19 %) [3, 6].

Информативность эндоскопической диагностики ЖКТ возрастает еще за счет сведений о микроскопических особенностях возникновения и развития лимфомы. Согласно последним представлениям лимфома возникает из мутированных В- и Т-лимфоцитов лимфоидных фолликулов, которые диффузно располагаются преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. Несмотря на то что в норме в толще слизистой оболочки желудка лимфоидной ткани не существует, она возникает и разрастается в ответ на длительно текущий бактериальный воспалительный процесс в желудке, ассоциированный с *H. pylori*. При этом в большей степени лимфоидная ткань скапливается в дистальном (в антральном и препилорическом) отделе желудка.

В настоящее время техническое усовершенствование эндоскопической аппаратуры позволило не только визуализировать эндоскопическую картину участка патологии, ее структурную характеристику в режиме увеличения, но и сохранять видеозапись для динамического наблюдения за больным.

По свидетельству многих авторов, при эндоскопическом исследовании по ряду признаков можно визуально установить границы новообразований, получить достоверную информацию о состоянии поверхности слизистой оболочки, оценить перистальтику, инструментально пропальпировать опухоль, правильно определить ее характер, взять материал для морфологического исследования. Независимо от локализации первичной опухоли обеспечивается тщательное исследование отделов органа в связи с возможным мультицентричным характером ее роста или наличием интрамуральных метастазов.

Направление увеличительной эндоскопии и исследования в узком спектре света в последнее время

занимают одно из ведущих мест в уточняющей диагностике патологии желудка, так как способствуют проследить различные типы эпителия в разных отделах желудка, изменения архитектоники слизистой оболочки желудка, ее неоднородность, нерегулярность, которая появляется при том или ином патологическом процессе, а также оценивать состояние микрососудистого рисунка слизистой оболочки.

В настоящее время в целях повышения качества и точности эндоскопической диагностики стало возможным применение в повседневной практике врача-эндоскописта витального окрашивания. Для витальной окраски слизистой оболочки желудка используют красители, которые по механизму действия подразделяются на 3 группы: 1) контрастные; 2) абсорбирующие; 3) реактивные.

Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с витальной окраской слизистой оболочки желудка позволяет визуализировать невидимые при обычном осмотре патологические очаги (в том числе очаги опухолевого роста), выполнять их прицельную биопсию, получать адекватный биопсийный материал для морфологического исследования, уточнять истинный характер измененных участков слизистой оболочки, планировать и проводить лечение с учетом реальной распространенности опухоли.

При имеющихся трудностях визуальной дифференциации эндоскопической картины целесообразным считается применение наиболее расширенных методик забора материала для морфологического исследования. Наиболее важным для верификации диагноза является правильно выбранный участок для взятия биопсии. Этому способствует использование таких современных уточняющих эндоскопических диагностических методик, как прижизненная окраска слизистой оболочки, увеличительная эндоскопия, узкоспектральный анализ, эндосонография.

Также для улучшения морфологической верификации диагноза лимфопролиферативного поражения желудка в последнее время стали применять способ эндоскопической резекции слизистой оболочки и частично подслизистого слоя, а также аспирационную цитобиопсию опухоли под контролем эндосонографа. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки как диагностическая процедура показала свою высокую информативность. По данным различных авторов, ее диагностическая ценность при лимфомах желудка достигает 97 %.

В последние годы не вызывает сомнений необходимость совершенствования догоспитальной уточняющей диагностики заболеваний ЖКТ. На современном этапе ведущая роль в уточнении характера поражения верхних отделов ЖКТ отводится эндосонографическому методу [8].

Эндоскопическая картина гастритоподобной формы НХЛ желудка наиболее вариабельна и по преобла-

данию макроскопических признаков может проявляться в виде:

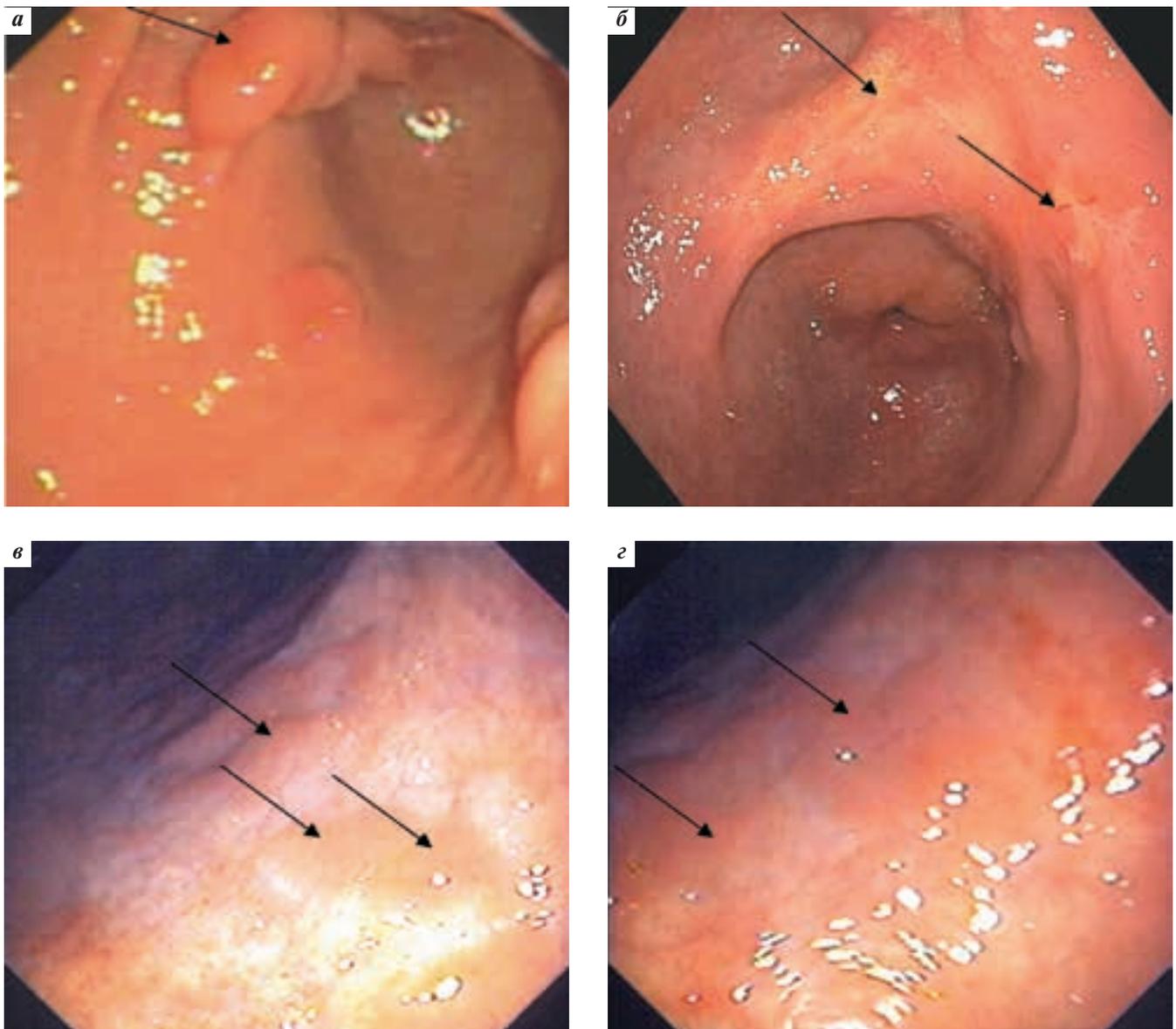
- антрального гастрита;
- эрозивного гастрита;
- очагового гиперпластического гастрита;
- смешанного гастрита.

Естественно, такое деление является относительно условным, и эти формы выделяются нами по преобладанию наиболее выраженных указанных признаков, симулирующих ту или иную форму гастрита.

Анализ данных, которые мы получили в процессе научной работы, проведенной в отделении эндоскопии и отделении химиотерапии гемобластозов, показал, что чаще всего (33,4 %) отмечался поверхностный антральный гастрит, вторым по частоте был эрозив-

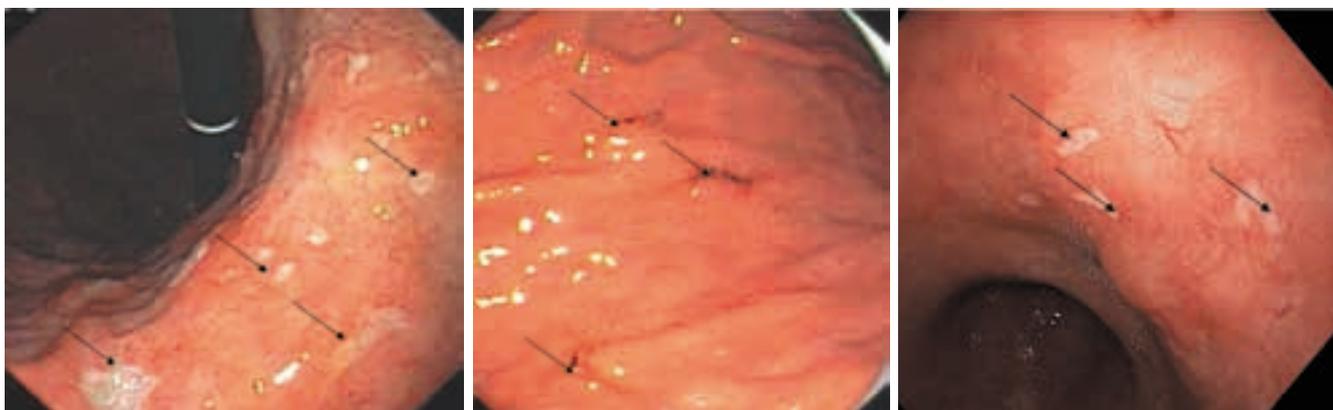
ный гастрит (25,0 %), с одинаковой частотой (22,2 %) встречаются очаговый гиперпластический гастрит и смешанный гастрит.

При гастритоподобной форме НХЛ желудка в виде антрального гастрита, как следует из самого определения, визуальные проявления опухоли симулируют воспалительные изменения в антральном отделе желудка, которые отмечены нами в 33,4 % случаев. При сохраненной эластичности стенок желудка наблюдаются пастозность, разрыхленность и очаговая гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка, чередующаяся с участками белесоватого цвета, ее повышенная контактная кровоточивость. Как и при других вариантах, характерно появление стекловидного блеска (рис. 1). При осуществлении биопсии



**Рис. 1.** Гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка (стрелки) в виде антрального эрозивного гастрита (а, б) и поверхностного гастрита в теле желудка (в, г)

**Fig. 1.** Gastritis-like variant of non-Hodgkin lymphoma of the stomach (arrows) in the form of antral erosive gastritis (a, б) and surface gastritis in the body of the stomach (в, г)



**Рис. 2.** Гастритоподобный вариант неходжкинской лимфомы желудка: а – в виде эрозивного гастрита; б – в виде острого эрозивно-геморрагического гастрита; в – по типу эрозивного гастрита (MALT-лимфома желудка). MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками

**Fig. 2.** Gastritis-like variant of non-Hodgkin lymphoma of the stomach: a – in the form of erosive gastritis; б – in the form of acute erosive hemorrhaging gastritis; в – by type of erosive gastritis (MALT lymphoma of the stomach). MALT lymphoma of the stomach is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

подвижность и эластичность слизистой оболочки снижены, отмечается ее фрагментация.

**Изменения при НХЛ желудка в виде эрозивного гастрита** отмечаются в 25,0 % случаев и характеризуются наличием множественных поверхностных острых эрозий неправильной или щелевидной формы на фоне пастозной, неравномерно гиперемированной слизистой оболочки с усиленным сосудистым рисунком. Участки эрозий могут локализоваться в различных отделах желудка, чередуясь с неизменной слизистой оболочкой, либо занимать изолированную, ограниченную зону (рис. 2). Эластичность стенок остается, как правило, сохраненной или снижена незначительно.

**Неходжкинская лимфома желудка в виде очагового гиперпластического гастрита** отмечается в 22,2 % случаев и характеризуется умеренным неравномерным утолщением складок на ограниченном участке чаще по большой кривизне и в проксимальном отделе желудка иногда с переходом на переднюю или заднюю стенку. Эластичность стенки сохранена, подвижность складок может быть сохраненной или сниженной. Поверхность складок покрыта вязкой стекловидной слизью, разрыхлена. При инсуффляции складки слизистой оболочки пораженного участка, как правило, не расправляются полностью.

Диагноз устанавливают на основании иммуногистохимического исследования материала гастробиоптата [III, А] с обязательным подтверждением наличия инфекции *H. pylori* одним из референтных методов.

Для MALT-лимфомы при световой микроскопии характерны следующие гистологические свойства: плотный лимфоидный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки, формирование фолликулоподобных скоплений лимфоцитов нередко со светлыми (герминативными) центрами, а также изредка отдельные рассеянные в инфильтрате трансформированные бласты. Главным морфологическим

признаком является наличие так называемых лимфо-эпителиальных поражений в виде внедрения лимфоцитов через базальные мембраны в структуры слизистых оболочек желез с их частичным или полным разрушением.

В настоящее время специфичных иммуногистохимических маркеров для MALT-лимфом не выявлено. Диагноз остается диагнозом исключения; отмечаются реакции с общими маркерами В-лимфоцитов CD20, CD43, CD79. Реакция с антителами к CD5, CD10, CD23, как правило, отрицательная, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомами из малых лимфоцитов, в частности из клеток мантии, и с фолликулярными лимфомами (табл. 1) [9].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) показано для исключения поражения региональных лимфатических узлов и инфильтрации стенки желудка [III, А]. Комплексное обследование должно включать общий анализ крови с подсчетом формулы, биохимический анализ крови с определением уровня лактатдегидрогеназы и  $\beta_2$ -микроглобулина, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга [IV, С]. Позитронно-эмиссионная томография имеет небольшую диагностическую ценность, и необходимость применения метода сомнительна [IV, D].

Для выявления пациентов с маловероятным ответом на антибактериальную терапию в дополнение к стандартному иммуноморфологическому исследованию желательна дополнительное определение t(11;18) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [III, В] [10].

Дополнительным достоверным методом, позволяющим оценить изменения структуры стенки желудка и регионарные лимфатические узлы, является эндосонография [11]. При MALT-лимфомах (гастритоподобной форме) отмечается неравномерное утолщение

Таблица 1. Иммунофенотипические свойства неоплазий из В-лимфоцитов

Table 1. Immunophenotypic characteristics of B-cell neoplasms

Тип лимфомы Lymphoma type	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT-лимфома MALT lymphoma	–	–	–	+
Лимфома из мелких лимфоцитов Small lymphocytic lymphoma	+	–	+	+
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	–	+	–/+	–
Лимфома из клеток мантийной зоны Mantle cell lymphoma	+	–/+	–	+

**Примечание.** MALT-лимфома желудка – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками.  
**Note.** MALT lymphoma of the stomach is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

Таблица 2. Эндосонаграфические дифференциально-диагностические критерии неходжкинской лимфомы желудка и хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*Table 2. Endosonographic criteria for differential diagnosis of non-Hodgkin lymphoma of the stomach and chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*

Эндосонаграфический дифференциально-диагностический критерий Endosonographic criterion for differential diagnosis	Критерий, характерный для хронического гастрита Criterion specific to chronic gastritis	Критерий, характерный для неходжкинской лимфомы желудка Criterion specific to non-Hodgkin lymphoma of the stomach
Слой стенки желудка, из которого исходит опухоль Layer of the stomach wall where the tumor originates	Слизистый Mucosa	Глубокие слои слизистого слоя и подслизистый слой Deep layers of the mucosa and submucosa
Слой стенки желудка, по которому распространяется патологический процесс Layer of the stomach wall where the pathological process spreads	Слизистый Mucosa	Подслизистый Submucosa
Мультицентричность Multicentricity	–	+
Эхогенность Echogenicity	Снижена, в пределах слизистого слоя Decreased, within the mucosa	Снижена или гетероэхогенная с гипоэхогенными включениями Decreased or heteroechogetic with hypoechogetic inclusions
Состояние стенки желудка Condition of the stomach wall	Пятислойная, структура слоев не нарушена Five layers, intact layer structure	Резкое утолщение подслизистого слоя, может быть отсутствие дифференцировки слоев стенки желудка Dramatic thickening of the submucosa, possible absence of layers differentiation

слизистого слоя за счет очаговой или диффузной лимфоидной инфильтрации, нередко распространяющейся в подслизистый слой. Измененные участки слизистой оболочки могут чередоваться с неизмененными. При наличии эрозий отмечаются нарушение целостности слизистого слоя, его локальное утолщение и очаги гиперэхогенности в центре эрозий за счет фибринозных наложений (табл. 2) [8].

При диагностике MALT-лимфомы следует учитывать, что наблюдаемые при данной патологии эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка

однотипны с воспалительными изменениями, характерными для целого ряда заболеваний верхних отделов ЖКТ, проявляющихся эрозивно-язвенными дефектами.

Несмотря на мировое снижение распространенности язвенной болезни, **эрозивно-язвенные поражения** желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему остаются частой патологией верхних отделов ЖКТ. Один из самых удобных с практической точки зрения алгоритмов, определяющих последовательность действий врача при эрозивно-язвенном поражении желудка, представлен в Южнокорейских рекомендациях



Рис. 3. Последовательность действий врача при трудноубувающейся язвенной болезни (D. Y. Cheung и соавт.)

Fig. 3. The sequence of actions in case of poorly healing peptic ulcer (D. Y. Cheung et al.)

по лечению язвенной болезни, неосложненной кровотечением (рис. 3) [12].

Работы 1980-х и 1990-х годов показывали, что при язве двенадцатиперстной кишки и в 70 % случаев при язве желудка распространенность инфекции *H. pylori* составляет 90 % [13]. Однако эпидемиологические исследования последних 20–30 лет отразили тенденцию к резкому снижению заболеваемости, темпов госпитализации и смертности от *H. pylori*-ассоциированной патологии, что, по-видимому, можно связать с постоянным улучшением социально-экономических и гигиенических условий, появлением современных антисекреторных препаратов, а также с широким внедрением в клиническую практику эрадикационной терапии [14, 15].

Помимо *H. pylori* следует учитывать возможность существования в желудке **нехеликобактерной инфекции**. Как правило, эти виды (*Helicobacter suis*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter heilmannii*) относятся к зоонозным инфекциям, более характерным для стран Азии, где их частота достигает 2–6 %. Данные микроорганизмы имеют сходные бактериологические особенности с *H. pylori*, вызывают аналогичные клинические проявления и могут приводить к язвенной болезни, аденокарциноме желудка и MALT-лимфоме. Наличие менее выраженной, чем у *H. pylori*, собственной уреазной активности, а также более низкая плотность колонизации нехеликобактерных видов гастритов часто являются причиной несовпадения результатов диагностических методов [16].

При подтвержденном несколькими тестами отсутствии *H. pylori* основным фактором язвенного поражения верхних отделов ЖКТ следует считать **прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**

**и аспирина**, что особенно ожидаемо среди пожилого населения. Существует высокая вероятность злоупотребления, чаще всего неумышленного, данными препаратами, когда пациенты не подозревают о приеме безрецептурных лекарств, содержащих НПВП. Применение НПВП увеличивает риск осложнений язвенной болезни в 4 раза, аспирин — в 2 раза. Осложнения приема НПВП в значительной степени обусловлены коморбидностью, возрастом и сопутствующей терапией [17, 18].

Так, применение НПВП или аспирина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, кортикостероидами, антагонистами альдостерона или антикоагулянтами существенно увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения [19]. Результаты некоторых исследований показали связь использования аспирина с повышенным риском язвенной болезни у пациентов с генетическими полиморфизмами (T-1676C, PSCA rs2 294 008), но клиническая значимость этих исследований до конца не ясна [20].

Следует иметь в виду, что на практике многие пациенты, обычно принимающие НПВП или аспирин, одновременно имеют инфекцию *H. pylori*. Взаимодействие этих 2 факторов при язвенной болезни является спорным. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что искоренение *H. pylori* имеет преимущества у пациентов, которые только начинают принимать НПВП, но не у тех, кто находится на длительном лечении, что нашло отражение в последних Маастрихтских консенсусах [21]. Метаанализ наблюдательных исследований [22] показал, что неосложненное язвенное заболевание было более распространено в группе *H. pylori*-положительных пациентов, чем у пациентов с отсутствием инфекции (отношение

рисков 2,12; 95 % доверительный интервал 1,68–2,67). Авторы сделали вывод о том, что как инфекция *H. pylori*, так и использование НПВП/аспирина независимо повышает риск язвенной болезни.

Помимо аспирина и НПВП к язвенным лекарственным средствам относятся медикаменты, содержащие хлористый калий (бертолетова соль), бисфосфонаты, клопидогрел, кортикостероиды, противоопухолевые химиотерапевтические агенты и микофенолата мофетил [23].

У молодых пациентов, особенно с перфоративными формами язвенной болезни, в круг дифференциальной диагностики следует включать применение крэк-кокаина – кристаллической формы кокаина, представляющей собой смесь солей кокаина с пищевой содой и используемой путем не вдыхания, а выкуривания [24]. Точный механизм повреждающего действия крэка остается неясным. Установлено, что кокаин блокирует обратный захват норэпинефрина и дофамина пресинаптическими окончаниями и действует как мощный симпатомиметический агент, что, в свою очередь, приводит к увеличению производства эндотелина и уменьшению производства оксида азота. Обычно возникновение патологических изменений в слизистой оболочке связывают с местной ишемией, вызванной глубокой вазоконстрикцией [25].

В последнее время на фоне снижения инфицированности *H. pylori* все большее внимание привлекают случаи **идиопатической язвенной болезни**, при которых не удается выявить *H. pylori*, отсутствует связь с приемом лекарственных препаратов и нет признаков симптоматических язв. В зависимости от времени проведения, страны и дизайна исследований частота идиопатических язв колеблется от 2 до 35 % [26]. Отличительными чертами, свидетельствующими об автономном характере данной подгруппы язвенной болезни, являются более выраженные клинические симптомы, старший возраст, полиморбидность, меньшая восприимчивость к терапии ингибиторами протонной помпы и высокая частота рецидивирования [27, 28].

Среди факторов риска идиопатической язвы рассматриваются психологический стресс и курение. Показательными исследованиями, свидетельствующими в пользу данного факта, принято считать работы Т. Канно и соавт., проанализировавших частоту идиопатической язвенной болезни за год до Великого землетрясения Восточной Японии магнитудой 9,1 балла, произошедшего в 2011 г., и через 3 мес после него [29]. После землетрясения и цунами частота язвенной болезни в целом возросла в 1,5 раза, а частота ее идиопатической формы увеличилась с 13 % в 2010 г. до 24 % после бедствия.

Курение является не только независимым фактором риска язвенной болезни, но и связано с увеличением частоты труднорубцующихся язв [30]. Результаты популяционных исследований демонстрируют удвоение частоты встречаемости пептической язвы

у курильщиков или бывших курильщиков (11,43 и 11,52 %) по сравнению с группой пациентов без данной привычки (6,0 %) [31]. Желудочно-кишечные эффекты, вызванные курением сигарет, частично связаны с большим количеством твердых частиц, поступающих в организм курильщика. Так, количество никотина в желудочном соке в 10 раз выше, чем в артериальной крови, и в 80 раз выше, чем в венозной крови. Хроническое курение сигарет (стаж курения более 2 лет) ведет к увеличению уровня гастрина, секреции соляной кислоты, снижает синтез простагландинов и выработку бикарбонатов. Более того, вазоконстрикторные и прокоагулянтные характеристики сигаретного дыма изменяют микроциркуляцию и значительно снижают приток крови к слизистой оболочке ЖКТ [32]. В нескольких исследованиях показано, что сигаретный дым и его активные ингредиенты, снижая уровень антиоксидантов в слизистой оболочке, повышают риск заражения *H. pylori* [33].

**Стрессовые язвы**, возникающие в экстремальных ситуациях, относят к группе симптоматических язв. Как правило, это острые, чаще поверхностные и множественные язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие у тяжелых больных на фоне ожогов (язвы Курлинга), тяжелых травм, включая церебральные (язвы Кушинга), сепсиса, геморрагического шока, при обморожениях, критических состояниях у больных с тяжелой легочной, сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, столбняком, полиомиелитом, брюшным тифом, разлитым перитонитом и другими тяжелыми заболеваниями. Клиническими особенностями стрессовых язв являются их малосимптомность, склонность к желудочно-кишечным кровотечениям (их частота достигает 40–45 %), повышение частоты летальных исходов, обусловленных тяжелым течением фоновых заболеваний [34]. Чаще всего такие симптоматические стрессовые язвы образуются в слизистой оболочке дна и тела желудка, реже – в двенадцатиперстной кишке.

Отдельные характеристики симптоматических язв, возникающих на фоне **тяжелых соматических заболеваний**, представлены в табл. 3 [35].

Ряд таких инфекционных заболеваний, как туберкулез, сифилис, стронгилоидоз, мукормикоз, цитомегаловирус или вирус герпеса, могут проявляться эрозивно-язвенными дефектами, как правило, с рефрактерным течением. Важно отметить, что желудочные проявления цитомегаловирусной инфекции могут встречаться и у иммунокомпетентных лиц. В таком случае, как правило, эрозивно-язвенные дефекты заживают на фоне стандартной кислотосупрессивной терапии и не требуют дополнительного противовирусного лечения [36].

С учетом глобализации культурных кулинарных практик следует также учитывать возможность заражения анизакидозом даже у лиц, не проживающих в прибрежных регионах или традиционно потребляющих

Таблица 3. Отличительные особенности гастроудоденальных язв при хронических соматических заболеваниях

Table 3. Distinctive features of gastroduodenal ulcers in chronic somatic diseases

Вид язв Type of ulcers	Патогенетический механизм Pathogenesis	Особенность Feature
Гепатогенные Hepatogenic	Снижение инактивации гистамина и гастрина в печени, гиперпродукция соляной кислоты; нарушение кровотока в портальной системе; снижение секреции желудочной слизи Decreased inactivation of histamine and gastrin in the liver, hyperproduction of hydrochloric acid; impaired blood flow in the portal system; decreased secretion of gastric mucus	Чаще при циррозах (до 27 %). Преимущественно в желудке, стертая клиника, частые кровотечения, низкая эффективность терапии More frequently with cirrhosis (up to 27 %). Mostly in the stomach, not obvious symptoms, frequent bleeding, low therapy efficacy
Панкреатогенные Pancreatogenic	Снижение секреции гидрокарбонатов Decreased bicarbonate secretion	У 8–24 % больных хроническим панкреатитом, чаще в двенадцатиперстной кишке. Возникают остро, меньшая склонность к кровотечению In 8–24 % of patients with chronic pancreatitis, more frequently in duodenum. Acute, less tendency to bleeding
Гипоксические (при сердечно-сосудистых заболеваниях) Hypoxic (in cardiovascular disease)	Резкое снижение трофики, ишемия слизистой оболочки, нарушение показателей свертываемости крови A severe decrease in tissue trophism, mucosal ischemia, impaired blood coagulation	Большие и гигантские размеры, множественные, скудная клиника, характерны кровотечения Large and giant sizes, multiple, not obvious symptoms, frequent bleeding
При хронических неспецифических заболеваниях легких In chronic non-specific lung diseases	Гипоксия и гиперкапния, вызывающая спазм артерий подслизистого слоя стенки желудка. Побочное действие используемых лекарственных средств Hypoxia and hypercapnia, causing arterial spasm in submucosal layer of the stomach wall. Side effects of drugs used	У 9,2–30,0 % больных. Желудочная локализация, слабая выраженность болевого синдрома, отсутствие связи боли с приемом пищи, склонность к кровотечениям, наличие у больных хронической дыхательной недостаточности In 9.2–30 % of patients. Gastric localization, weak severity of pain, no association of pain with eating, tendency to bleeding, the presence of chronic respiratory failure in patients
При хронической почечной недостаточности In chronic renal failure	Уменьшение разрушения в почках гастрина. Повреждающее влияние на слизистую оболочку желудка уремических токсических веществ. Нарушение электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия Reducing gastrin destruction in kidneys. Damaging effect on stomach mucosa of uremic toxic substances. Impaired electrolyte metabolism and acid-base balance	В 3,0–7,4 % случаев. Чаще у пациентов на системном гемодиализе, после трансплантации, локализуются в двенадцатиперстной кишке, склонны к выраженным кровотечениям In 3.0–7.4 % of cases. More frequently in patients on systemic hemodialysis, after transplantation, duodenum localization, tendency to severe bleeding
При сахарном диабете In diabetes	Диабетическая микроангиопатия, стрессовые ситуации (гиперацидотическая кома, оперативные вмешательства), ulcerогенное действие инсулина Diabetic microangiopathy, stressful situations (hyperacidotic coma, surgical interventions), insulin ulcerogenic effect	В 0,25–7,3 % случаев. Обычно в желудке, стертая клиническая картина, сочетаются с эрозиями, высокая частота кровотечений In 0.25–7.3 % of cases. Usually in the stomach, not obvious symptoms, accompanied by erosion, high bleeding frequency
Синдром Золлинге-Эллисона Zollinger–Ellison Syndrome	Резкая гиперсекреция соляной кислоты как результат наличия гастринпродуцирующей опухоли (чаще в поджелудочной железе) Hypersecretion of hydrochloric acid as a result of gastrin-producing tumor (usually in the pancreas)	Язвы множественные, локализуются в желудке, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, пищеводе. Выраженные болевые ощущения, упорная диарея Multiple ulcers are localized in the stomach, duodenum, jejunum, esophagus. Severe pain, persistent diarrhea

сырую, маринованную или плохо приготовленную рыбу и морепродукты. В литературе представлен ряд клинических случаев данного инфекционного заболевания, проявляющегося желудочной язвой, в том числе осложненной кровотечением [37–39].

Принципиальное значение для выбора лечебной тактики и прогноза заболевания имеет дифференциальный диагноз между доброкачественными язвенными поражениями, малигнизацией в краях хронических язв и первичной инфильтративно-язвенной формой

рака желудка. На фоне антисекреторной терапии возможна временная эпителизация изъязвления при карциноме с последующим ухудшением при прогрессии опухоли. Решающую роль в дифференциальной диагностике рака и язвы желудка имеет эндоскопическое исследование с прицельной множественной биопсией. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсию следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 4 кусочков ткани. Злокачественное поражение чаще характеризуется большими размерами изъязвления локализацией язвенного дефекта на большой кривизне желудка, повышением скорости оседания эритроцитов и гистаминустойчивой ахлоргидрией [40].

Таким образом, тактика ведения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка требует глубоких знаний врача по очень широкому спектру заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики и остается сложной врачебной проблемой.

### Лечение MALT-лимфомы

Алгоритм лечения пациентов с MALT-лимфомой определяется в зависимости от распространенности процесса. В течение долгого времени хирургическое лечение MALT-лимфомы желудка являлось стандартом, однако 5-летняя выживаемость пациентов составляла 60 %, что сопоставимо с результатами консервативного лечения. Также в 50 % случаев после оперативного вмешательства были отмечены как ранние, так и отсроченные осложнения [41].

При локализованных формах заболевания 1-й линией лекарственной терапии является эрадикация *H. pylori* (антибиотикотерапия). У пациентов, не ответивших на указанную терапию, к полной ремиссии приводит 2-я линия антихеликобактерной терапии. Прежде чем констатировать резистентность к проведенному лечению и переходить ко 2-й линии терапии, рекомендуется выжидательная тактика в течение 12 мес после 1-й линии эрадикационной терапии [42].

Первое эндоскопическое исследование с множественной биопсией должно быть проведено через 2–3 мес после окончания терапии. Далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум 2 раза в год на протяжении первых 2 лет.

MALT-лимфома желудка отличается лимитированной способностью к дистанционному метастазированию и гистологической трансформации. Описаны транзиторные локальные рецидивы, имеющие тенденцию к самоограничению (самокупированию), особенно при отсутствии реинфицирования *H. pylori* [10].

Один из важных аспектов MALT-лимфомы – возможность существования *H. pylori*-негативных форм заболевания, при которых терапией 1-й линии также являются антибиотики [43]. Существует несколько

возможных предположений, почему *H. pylori*-негативные желудочные MALT-лимфомы реагируют на антибиотикотерапию. Одно из них заключается в том, что такие пациенты возможно инфицированы другими бактериями, отличными от *H. pylori*, и эрадикационная терапия оказывает бактерицидный эффект на эти виды [44]. Другим объяснением является иммуномодулирующий эффект кларитромицина, включенного в состав эрадикационных схем [45, 46].

При неэффективности антихеликобактерной терапии лучевая терапия считается методом выбора у пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы [47].

У пациентов, не ответивших на антибактериальную и лучевую терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания показано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные при фолликулярной лимфоме 1–2-го цитологического типа) [43].

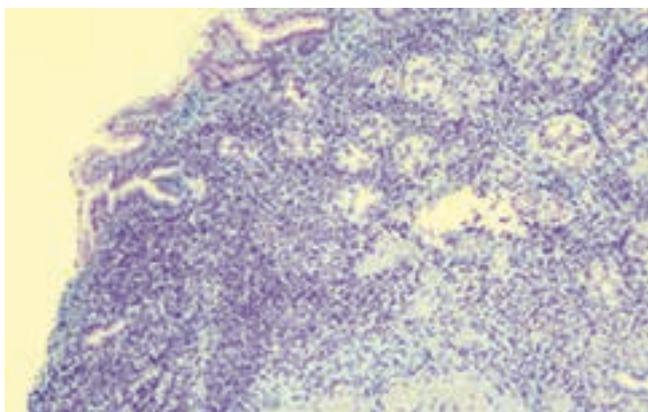
### Клинический случай

*Пациентка Г., 69 лет, была госпитализирована в плановом порядке в отделение гастроэнтерологии в августе 2017 г. с жалобами на чувства переполнения в эпигастральной области, быстрого насыщения, снижение аппетита, потерю массы тела на 10 кг за последние 3 мес на фоне соблюдения жесткой диеты и склонность к запорам в целях проведения индукционного курса биологическим препаратом (ритуксимаб) по поводу MALT-лимфомы желудка.*

*Из анамнеза заболевания известно, что в марте 2017 г. пациентка стала отмечать появление чувства «раннего насыщения» и «переполнения» в эпигастрии после обильного приема пищи, в связи с чем сократила объем порции в каждый прием пищи с положительным клиническим эффектом: диспептические проявления регрессировали. В мае 2017 г. с диагностической целью пациентка выполнила эндоскопическое исследование ЖКТ. При илеоколоноскопии данные о наличии органической патологии кишечника не получены. При ЭГДС в антральном отделе выявлены эрозии и плоские язвы под фибрином от 0,3 до 0,5 см в диаметре. Быстрый уреазный тест на наличие *H. pylori* положительный.*

*При морфологическом исследовании биоптатов обнаружены признаки хронического *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита с умеренным воспалительным компонентом и активностью, эрозированием, участками эпителия регенераторного типа, слабая степень обсеменения *H. pylori* (+).*

*В связи с выявленными эндоскопическими изменениями пациентка обратилась к гастроэнтерологу. Состояние расценено как хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит с эрозивно-язвенным поражением антрального отдела желудка. Рекомендовано проведение эрадикационной квадротерапии по схеме: кларитромицин 1000 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, висмута трикалия дицитрат 240 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут в течение 14 дней, бифидоформ.*



**Рис. 4.** Биоптат слизистой оболочки тела желудка с признаками MALT-лимфомы. Окраска альциановым синим (из личного архива к.м.н. С.Л. Воробьева). MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками

**Fig. 4.** Biopsy of stomach body mucosa with signs of MALT lymphoma. Stained with Alcian blue (from the personal archive of S.L. Vorobyov, PhD). MALT lymphoma is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

При контрольном эндоскопическом исследовании через 1 мес после окончания эрадикационной терапии была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества эрозий в антральном отделе желудка и размеров язвенных дефектов до  $1,0 \times 0,5$  см по большой кривизне желудка, появления контактной ранимости. Быстрый уреазный тест резко положительный.

По результатам морфологического исследования (5 биоптатов) в одном из биоптатов отмечена картина хронической язвы антрального отдела желудка с очагами интраэпителиальной неоплазии низкой степени в краево-эпителии, наличием значительного количества эозинофильных лейкоцитов в грануляционной ткани в области дна язвы.

В 2 биоптатах выявлены фрагменты слизистой оболочки тела желудка с неравномерным избыточным плотным инфильтратом, состоящим преимущественно из зрелых лимфоцитов, с выраженной очаговой атрофией и вытеснением желез, проникающим в глубокие отделы собственной пластинки и в мышечную пластинку слизистой оболочки, с наличием феномена лимфо-эпителиального поражения (рис. 4). По данным

морфологического исследования было высказано предположение о MALT-лимфоме желудка.

В биоптате определяются типичные гистологические признаки: 1) плотный лимфоидный инфильтрат с нарушением гистоструктуры слизистой оболочки желудка с участками утолщения последней; 2) вытеснение желез и замещение лимфоидной тканью; 3) формирование фолликулоподобных скоплений лимфоидной ткани; 4) феномен «лимфоэпителиального поражения» (проникновение лимфоцитов через базальную мембрану в межэпителиальные пространства желез с атрофией последних); 5) распространение инфильтрации на мышечную пластинку слизистой оболочки; 6) возможно эрозивное и изъязвленное.

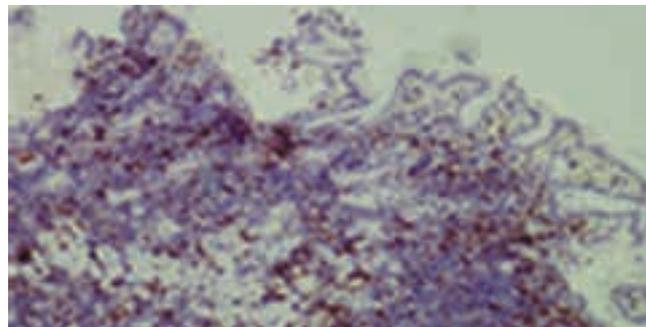
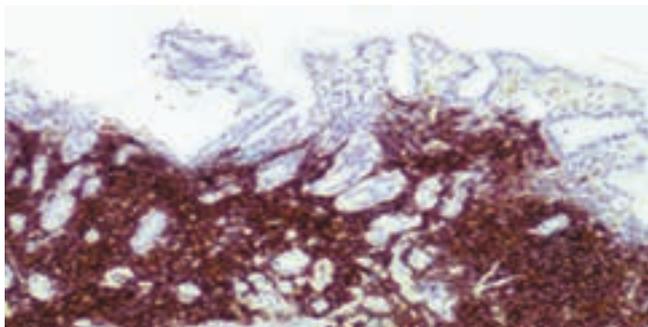
В целях верификации диагноза пациентке было проведено иммуногистохимическое исследование (рис. 5).

Данные гистологической картины и иммунофенотип опухоли желудка соответствуют экстранодальной маргинальной зоне лимфомы, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфоме).

В связи с выявленными инструментально-морфологическими изменениями пациентка была консультирована онкологом отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не обнаружено. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза с внутривенным контрастированием очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Органы малого таза без патологии. Обращают на себя внимание лимфатические узлы, локализующиеся по малой кривизне желудка в групповом скоплении до 9 мм, а также визуализируются лимфатические узлы в воротах селезенки до 5 мм, между головкой поджелудочной железы и нижней полой веной до 8 мм, в брыжейке толстой кишки до 6 мм, все группы с признаками накопления контрастного препарата.

В целях контроля эрадикации *H. pylori* был проведен  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест; результат отрицательный.



**Рис. 5.** Стандартный иммуногистохимический профиль: CD20+++ (пролиферация малых В-лимфоцитов, рисунок слева), CD3– (Т-лимфоциты определяются в неопухолевых клетках окружения, рисунок справа), CD10–, CD11–, CD23– (из личного архива к.м.н. С.Л. Воробьева)

**Fig. 5.** Standard immunohistochemical profile: CD20+++ (proliferation of small B-lymphocytes, figure left), CD3– (T-lymphocytes are detected in non-tumor environment cells, figure right), CD10–, CD11–, CD23– (from the personal archive of S.L. Vorobyov, PhD)

По данным УЗИ периферических лимфатических узлов и забрюшинного пространства отклонений не выявлено.

При повторном исследовании (ЭГДС, УЗИ) в антральном отделе желудка по большой кривизне передней и задней стенок сохранялись эрозивно-язвенные поражения от 5 до 9 мм в диаметре с налетом фибрина, слизистая оболочка с признаками инфильтрации, гиперемии и полнокровными сосудами. При выполнении УЗИ желудка (частота сканирования 12 МГц) отмечена картина гипэзогенного образования в пределах слизистого и подслизистого слоев, толщина которых достигает 8 мм. По ходу левой желудочной артерии по малой кривизне визуализируются лимфатические узлы от 5–6 до 13 мм в диаметре, гипэзогенные, с ровными четкими контурами. Заключение: визуальная картина гастритоподобной формы лимфомы желудка.

Установлен диагноз: MALT-лимфома желудка с поражением парагастральных лимфатических узлов (T1N1M0) по Лугано ПЕ1.

Пациентке было рекомендовано проведение индукционного курса генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб в дозе 700 мг (из расчета дозы 375 мг/м<sup>2</sup>) парентерально с кратностью 1 раз в неделю №4, затем 4 введения препарата в той же дозе с интервалом в 2 мес, всего 8 введений.

Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез не отягощен. Со стороны матери наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии. Вредные привычки отрицает.

После 50 лет в течение 18 лет пациентка отмечала ежегодные острые респираторные заболевания с обострением хронического бронхита, в связи с чем проводилась антибиотикотерапия (азитромицин, амоксициллин + клавулановая кислота) с последующим приемом пробиотиков. После вакцинации «Пневмо 23» в 2016 г. обострения не возникали.

В связи с варикозным расширением вен нижних конечностей больная принимала аспирин в течение 3 лет (2014–2017 гг., отмена в июле 2017 г.) в дозе 75 мг, а также курсами детралекс. У пациентки диагностирован хронический цистит.

В 2006 г. пациентка проходила стационарное лечение с диагнозом обострения хронического панкреатита. При ЭГДС впервые были обнаружены эрозивные изменения в антральном отделе желудка. Назначена терапия ингибиторами протонной помпы с положительной клинической динамикой, однако при контрольной ЭГДС через 2 мес отмечено сохранение эрозивных поражений. Тактика врачей не изменилась, дополнительной терапии не проводилось.

Ретроспективное наблюдение представляет несомненный интерес. Есть основания полагать, что эрозивные изменения в антральном отделе желудка в 2006 г. (на тот момент аспирин пациентка не принимала, что исключает НПВП-гастропатию) уже представляли собой MALT-лимфому желудка с эрозиями, которые

без специфической терапии не заживали. Ежегодное (а иногда 2 раза в год) проведение антибиотикотерапии (по поводу обострения хронического бронхита) в неадекватной схеме лечения для эрадикации *H. pylori*, вероятно, резко уменьшало число микроорганизмов и таким образом снижало антигенную нагрузку в ткани, что способствовало длительному бессимптомному протеканию процесса. Однако с 2016 г. после вакцинации «Пневмо 23» антибиотикотерапия не проводилась, что и вызвало прогрессирование данного заболевания.

При поступлении в отделение состояние у пациентки удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 164 см, масса тела 77 кг, индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров физиологической окраски, на коже туловища определяются единичные кератомы. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 64 в минуту, артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, не вздут, симметричный. При поверхностной пальпации живот безболезненный, мягкий. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Индукционный курс по рекомендованной схеме проводился стационарно в гастроэнтерологическом отделении с сентября 2017 г. по июнь 2018 г.

В октябре 2017 г. при выполнении эндоскопического контроля (после 4 инфузий генно-инженерного биологического препарата) получена положительная динамика в виде отсутствия эрозивно-язвенных поражений желудка и выявления рубцов тела и антрального отдела желудка на фоне атрофического гастрита. Визуальная картина расценена как эндоскопическая ремиссия на фоне проводимой терапии. Согласно данным гистологического исследования (2 биоптата из рубца антрума желудка) морфологических признаков MALT-лимфомы в объеме исследованного материала не выявлено. По результатам плановой контрольной МСКТ (январь 2018 г.) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием отмечена картина стабильных парагастральных лимфатических узлов. В остальном визуальная картина прежняя.

За время проведения инфузий пациентке потребовалось стационарное лечение в городской инфекционной больнице по поводу опоясывающего герпеса, гангионеврита LI–LII, в связи с чем плановый эндоскопический контроль был перенесен на май 2018 г. По результатам ЭГДС визуальная картина прежняя и соответствует эндоскопической ремиссии на фоне специфического лечения. При морфологическом исследовании выявлены признаки хронического антрального гастрита с незначительным воспалительным компонентом, слабой активностью,

выраженным атрофическим компонентом, очаговой неоплазией низкой степени. *H. pylori*-обсеменение.

В 2 биоптатах фрагменты слизистой оболочки тела желудка с диффузным умеренным воспалительным компонентом, слабой активностью, распространенной смешанной кишечной метаплазией эпителия, выраженным атрофическим компонентом, а также с очаговым неравномерным плотным лимфоидным инфильтратом с вытеснением желез, распространением в глубокие отделы собственной пластинки и мышечную пластинку слизистой оболочки, слабым лимфоэпителиальным поражением. Морфологическая картина может соответствовать MALT-лимфоме желудка.

Результат иммуногистохимического исследования: имеющийся инфильтрат представлен смесью В-клеток (CD20+, CD19+), формирующих фолликулоподобные структуры, в которых определяются элементы сети фолликулярных дендритных клеток (CD23+), и малым количеством Т-клеток (CD3+, CD5+), расположенных диффузно. Большинство клеток инфильтрата экспрессирует *bcl2*. *CD10* и циклин *D1* в лимфоидных клетках отрицательны. *Ki-67* не более 1%. Заключение: хронический атрофический гастрит с умеренным воспалительным компонентом, распространенной кишечной метаплазией покровного эпителия. Достоверных данных в отношении лимфомы в пределах исследованного материала не получено.

Пациентке планоно проводится динамическое наблюдение, включающее МСКТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, эндоскопический мониторинг (эндоскопическое УЗИ), выполняются Strip-биопсии для проведения морфологического и иммуногистохимического исследований. На февраль 2019 г. убедительных эндоскопических и морфологических признаков MALT-лимфомы не получено. Динамическое наблюдение продолжается.

Таким образом, основной диагноз: хронический атрофический гастрит (эрадикация – май 2017 г., *H. pylori*-статус отрицательный по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста, морфологический метод); MALT-лимфома желудка с поражением парагастральных лимфатических узлов (TIN1M0) по Лугано ПЕ1; эндоскопическая и морфологическая ремиссия на фоне биологической терапии ритуксимабом (с сентября 2017 г. по июнь 2018 г.). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени; артериальная гипертензия I степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 2; варикозная болезнь; варикозное расширение вен нижних конечностей; хронический цистит вне обострения; дивертикулы мочевого пузыря; хронический запор; высокая осложненная миопия обоих глаз; периферическая витреохориоретинальная дистрофия обоих глаз.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3): 52–90. [Davydov M.I., Aksel E.M. The incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and the CIS countries in 2007. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RNC 2009;20(3):52–90. (In Russ.)].
2. Gan J.L., Tang Z.J. Clinical, endoscopic and pathological features of primary colorectal non-Hodgkin lymphoma: 24 cases report. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2006;9(6):502–5.
3. Ferreri A.J., Ernberg I, Copie-Bergman C. Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J Intern Med 2009;265(4):421–38. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02083.x.
4. Крячок И.А., Ульянов Е.О., Кадникова Т.В. и др. MALT-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина. Клиническая онкология 2017;1:33–6. [Kriachok I.A., Ulyanchenko E.O., Kadnikova T.V. et al. MALT-lymphoma: etiology, pathogenesis, classification, clinical issues. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2017;1:33–6. (In Russ.)].
5. Farinha P., Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005;23(26):6370–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.011.
6. Ming-Quing Du. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. J Clin Exp Hematopathol 2007;47(2):31–42. DOI: 10.3960/jslr.47.31.
7. Morgner A., Schmelz R., Christian Thiede C. et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol 2007;13(26):3554–66. DOI: 10.3748/wjg.v13.i26.3554.
8. Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Malikhova O.A. A modern strategy for comprehensive endoscopic diagnosis and monitoring of non-Hodgkin lymphomas of the stomach. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].
9. Ледин В., Серяков А.П., Асташов В.Л. MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011;21(1):69–78. [Ledin V., Seryakov A.P., Astashov V.L. MALT-lymphoma of the stomach: clinical features, diagnosis and treatment. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2011;21(1):69–78. (In Russ.)].
10. Zucca E., Dreyling M. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT-лимфоме желудка. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества медицинской онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. С. 276–278. [Zucca E., Dreyling M. MALT lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Minimum clinical guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO). Eds.: S.A. Tyulyandin, D.A. Nosov, N.I. Perevodchikova. Moscow: Publishing Group of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2010. Pp. 276–278. (In Russ.)].

11. Орлов Е.Ю., Федоров Е.Д., Душкина В.Ф. Возможности эндоскопической ультрасонографии при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта и панкреатобилиарной зоны. Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование 2004;5:64–6. [Orlov E.Yu., Fedorov E.D., Dushkina V.F. Diagnostic potential of endoscopic ultrasonography for diseases of the upper digestive tract and pancreatobiliary area. *Novye meditsinskiye tekhnologii. Novoe meditsinskoe oborudovanie* = New medical technology. *New Medical Equipment* 2004;5:64–6. (In Russ.)].
12. Cheung D.Y., Jung H.Y., Song H.J. et al. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:285–97.
13. Kuipers E.J., Thijs J.C., Festen H.P. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59–69.
14. Carli D.M., Pires R.C., Rohde S.L. et al. Peptic ulcer frequency differences related to *H. pylori* or aines. *Arq Gastroenterol* 2015;52(1):46–9. DOI: 10.1590/S0004-28032015000100010.
15. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив* 2019;91(2):16–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000156. [Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2019;91(2):16–24. (In Russ.)].
16. Bento-Miranda M., Figueiredo C., Shiratori S. et al. *Helicobacter heilmannii* sensu lato: an overview of the infection in humans. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):17779–87. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17779.
17. González-Pérez A., Sáez M.E., Johansson S. et al. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One* 2014;9(7):101768. DOI: 10.1371/journal.pone.0101768.
18. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2019;18(1):5–66. (In Russ.)].
19. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147(4):784–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.
20. Wang P.Y., Chen H.P., Chen A. et al. Impact of blood type, functional polymorphism (T-1676C) of the COX-1 gene promoter and clinical factors on the development of peptic ulcer during cardiovascular prophylaxis with low-dose aspirin. *Biomed Res Int* 2014;2014(3):616018. DOI: 10.1155/2014/616018.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report Gut 2012;61:646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
22. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359(9300):14–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
23. Graham D.Y. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 2002;47:1665–78. DOI: 10.1023/a:1016495221567.
24. Sharma R., Organ C.H.Jr., Hirvela E.R. et al. Clinical observation of the temporal association between crack cocaine and duodenal ulcer perforation. *Am J Surg* 1997;174(6):629–32. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00215-8.
25. Schuster K.M., Feuer W.J., Barquist E.S. Outcomes of cocaine-induced gastric perforations repaired with an omental patch. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1560–3. DOI: 10.1007/s11605-007-0257-1.
26. Charpignon C., Lesgourgues B., Pariente A. et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):946–54. DOI: 10.1111/apt.12465.
27. Wong G.L., Au K.W., Lo A.O. et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1124–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.06.012.
28. Kanno T., Iijima K., Abe Y. et al. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(5):842–8. DOI: 10.1111/jgh.12876.
29. Kanno T., Iijima K., Abe Y. et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol* 2013;48:483–90. DOI: 10.1007/s00535-012-0681-1.
30. Li L.F., Chan R.L., Lu L. et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review) *Int J Mol Med* 2014;34(2):372–80. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1786.
31. Garrow D., Delegge M.H. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the us population. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):66–72. DOI: 10.1007/s10620-008-0708-x.
32. Berkowitz L., Schultz B., Salazar G. et al. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in crohn's disease and ulcerative colitis. *Front Immunol* 2018;9:74. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00074.
33. Parasher G., Eastwood G.L. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):843–53. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00003.
34. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016;26(6):40–54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016;26(6):40–54. (In Russ.)].
35. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. *РМЖ* 2016;17:1153–7. [Kostyukovich O.I., Karnuta G.G. Symptomatic (secondary) gastroduodenal ulcers in clinical practice. *RMJ* = *RMJ* 2016;17:1153–7. (In Russ.)].
36. Kastenbauer U., Ließ H., Kremer M. et al. CMV-associated gastric ulcer in an immunocompetent male patient. *Internist (Berl)* 2016;57(7):724–7. DOI: 10.1007/s00108-016-0046-6.
37. Khan M.Q., Williams J. Anisakidosis: a fortuitous mimicker of gastrointestinal malignancy. *BMJ Case Rep* 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-216164.
38. Hamada K., Uedo N., Tomita Y. A bleeding gastric ulcer caused by anisakiasis. *Ann Gastroenterol* 2016;29(3):378. DOI: 10.20524/aog.2016.0039.
39. Hashimoto R., Chonan A. Gastric anisakiasis with a gastric ulcer. *Intern Med* 2016;55(24):3681. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7433.
40. Koçak E., Kılıç F., Akbal E. et al. The usefulness of ulcer size and location in the differential diagnosis of benign and malignant gastric ulcer. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(1–2):21–5. DOI: 10.1007/s00508-012-0309-8.
41. Koch P., Probst A., Berdel E. et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered

- within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.031.
42. Nakamura T., Seto M., Tajika M. et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):62–70. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01521.x.
43. Asano N., Iijima K., Koike T. et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World J Gastroenterol* 2015;21(26):8014–20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8014.
44. Morgner A., Lehn N., Andersen L.P. et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118(5):821–8. DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70167-3.
45. Govi S., Dognini G.P., Licata G. et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol* 2010;150:226–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08179.x.
46. Kiesewetter B., Raderer M. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature. *Blood* 2013;122(8):1350–7. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486522.
47. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4157–64. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.085.

#### Вклад авторов

И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина: написание текста рукописи;  
 С.Л. Воробьев, Т.А. Ильчишина: обзор публикаций по теме статьи;  
 Е.А. Попова, В.В. Лозовая: анализ полученных данных;  
 О.А. Малихова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

I.G. Bakulin, N.V. Bakulina: article writing;  
 S.L. Vorobyov, T.A. Ilchishina: reviewing of publications on the article's topic;  
 E.A. Popova, V.V. Lozovaya: analysis of the obtained data;  
 O.A. Malikhova: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 P.A. Zeynalova: study design development.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

И.Г. Бакулин/I.G. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>  
 Н.В. Бакулина/N.V. Bakulina: <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>  
 С.Л. Воробьев/S.L. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>  
 О.А. Малихова/O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

#### Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

# Детекция тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента у больных апластической анемией и гемобластозами

А.Ф. Рахмани<sup>1</sup>, Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, Ю.О. Давыдова<sup>1</sup>, Н.М. Капранов<sup>1</sup>, И.В. Дубинкин<sup>1,2,3</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, Т.В. Гапонова<sup>1</sup>, З.Т. Фидарова<sup>1</sup>, В.В. Троицкая<sup>1</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

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

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

Контакты: Анжелика Фаридовна Рахмани [angelique.r86@mail.ru](mailto:angelique.r86@mail.ru)

**Введение.** При развитии иммунологической рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов наряду с антитромбоцитарными (анти-HLA и анти-HPA) аллоантителами, а также специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами могут вырабатываться дополнительные маркеры, такие как тромбоцитассоциированные иммуноглобулины (РАIgG/M/A) и компоненты системы комплемента (РАС3/С4), что может способствовать повышенному разрушению тромбоцитов при трансфузиях и усугублять рефрактерность. Эти маркеры можно выявить с помощью двойного окрашивания тромбоцитов в реакции прямой поверхностной иммунофлуоресценции и последующим детектированием методом проточной цитометрии.

**Цель исследования** – изучить дополнительные факторы, усугубляющие течение рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией (АА) и гемобластозами.

**Материалы и методы.** С 9 ноября 2016 г. по 28 апреля 2018 г. в клиниках центра наблюдались 77 больных в возрасте 19–71 года (медиана – 36 лет), среди них мужчин – 33, женщин – 44. Распределение больных: АА – 47 (61 %); миелодиспластический синдром (МДС) – 10 (13 %); острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – 20 (26 %). Во всех группах больных проводили определение РАIgG/M/A, РАС3/С4 и сравнительный анализ плотности фиксации по средней интенсивности флуоресценции (СИФ) с помощью двойного окрашивания (CD41a-PE; IgA, M, G-FITC; C3/C4-FITC). Характеристика РАIgG/M/A и РАС3/С4 подробно изучалась в группе больных АА на разных этапах терапии и при развитии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов. В качестве отрицательного контроля плотности фиксации иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента на тромбоцитах проанализированы данные 28 здоровых доноров.

**Результаты.** Обнаружено, что СИФ РАIgG/M/A и РАС3/С4 была выше во всех группах больных (АА, МДС, ОМЛ) по сравнению с донорами. В группах больных АА, ОМЛ, МДС выявляется высокая плотность фиксации на поверхности тромбоцитов РАIgM и РАIgA, а также сочетание РАIgM/A, РАIgM/С3/С4 и РАIgA/С3/С4. Постоянная трансфузионная нагрузка сопровождается появлением РАIgA и РАС3, а при развитии аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям появляются также РАIgM и РАС4. Среди больных АА на фоне постоянной трансфузионной нагрузки с развитием рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также при множественных инфекционных осложнениях обнаруживается высокая плотность фиксации РАIgM, РАIgA, а при рецидиве АА наблюдалось повышение СИФ РАС3.

**Заключение.** В дополнение к применению определенного алгоритма трансфузионной терапии также необходимо осуществлять определение РАIgG/M/A и РАС3/С4 для прогнозирования усиления рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов.

**Ключевые слова:** рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов, определение тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, средняя интенсивность флуоресценции, трансфузия концентратов тромбоцитов

**Для цитирования:** Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Детекция тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента у больных апластической анемией и гемобластозами. Онкогематология 2019;14(3):38–51.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-38-51

## Detection of platelet-associated immunoglobulins and complement system components in patients with aplastic anemia and hemoblastosis

A.F. Rakhmani<sup>1</sup>, E.A. Mikhaylova<sup>1</sup>, I.V. Galtseva<sup>1</sup>, Yu.O. Davidova<sup>1</sup>, N.M. Kapranov<sup>1</sup>, I.V. Dubinkin<sup>1,2,3</sup>, S.M. Kulikov<sup>1</sup>, T.V. Gaponova<sup>1</sup>, Z.T. Fidarova<sup>1</sup>, V.V. Troitskaya<sup>1</sup>, E.N. Parovichnikova<sup>1</sup>, V.G. Savchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993 Russia

**Background.** In addition to anti-HLA-I and anti-HPA-antibodies and specific cytotoxic T-lymphocytes, another cause of immune refractoriness to donor's platelet transfusions could be a platelet-associated different classes immunoglobulins PAIg (G, M, A) and C3/C4-components of complement system (PAC3, PAC4). These markers can be detected by flow cytometry of double-stained platelets. The fixation density of immunoglobulins and components of complement systems were measured by the mean fluorescence intensity (MFI).

**Objective:** to study additional factors that aggravate the course of refractoriness to donor's platelet transfusions in patients with aplastic anemia (AA) and hemoblastosis.

**Materials and methods.** 77 patients (AA — 47, myelodysplastic syndrome (MDS) — 10, acute myeloid leukemia (AML) — 20) admitted to National Research Centre for Hematology during 11.09.2016–04.28.2018 were enrolled in the study. M/f ratio was 33/44, median age was 36 yrs. (19–71 yrs.). Plasmapheresis and cross-matching for PRP selection were used for patients with refractoriness to donor's platelet transfusion. PAIg (G, M, A) and PAC3/C4 detection and density (MFI) were evaluated in all patients by flow cytometry of double-stained platelets (CD41a-PE; IgA, M, G-FITC; C3/C4-FITC) and MFI measurement. Patients with AA were investigated on different stages of therapy and if refractoriness to donor's platelet transfusion is developed. Blood donors (n = 28) MFI measurement results were established as negative control.

**Results.** It was found that MFI PAIgG/M/A and PAC3/C4 was higher in all groups of the patients (AA, MDS, AML), as compared with donors. MFI of PAIgM and PAIgA in patients were significant higher than MFI of PAIgG and PAC3/C4. Combination of PAIgM/A, PAIgM/C3/C4 and PAIgA/C3/C4 were more frequent. Multiple transfusions of PRP were associated with PAIgA and PAC3 detection. Development of refractoriness to donor's platelet transfusions was accompanied by alloantibodies (HLA-I, HPA) and PAIgM, PAC4 detection. In patients of AA group during development of refractoriness to donor's platelet transfusions and multiple infection complications the high density of PAIgM and PAIgA were identified. Relapse of AA was accompanied MFI of PAC3 density increment.

**Conclusion.** In addition to application of a certain transfusion therapy algorithm it is also necessary to detect PAIg (G, M, A) and PAC3/C4 for prediction of severe refractoriness to donor's platelet transfusions.

**Key words:** refractoriness to donor's platelet transfusions, detection of platelet-associated immunoglobulins and complement system components, mean fluorescence intensity, platelet concentrate transfusion

**For citation:** Rakhmani A.F., Mikhaylova E.A., Galtseva I.V. et al. Detection of platelet-associated immunoglobulins and complement system components in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):38–51.

## Введение

Трансфузии концентратов тромбоцитов (КТ) в настоящее время являются основным эффективным методом профилактики и лечения геморрагических осложнений при глубокой тромбоцитопении у больных с заболеваниями системы крови. Тромбоцитопения, обусловленная необходимостью проведения заместительных трансфузий, развивается в результате различных патогенетических механизмов, а также является следствием цитостатического воздействия лекарственных препаратов [1–3]. Наиболее высокая трансфузионная нагрузка, связанная с применением КТ, наблюдается у пациентов с острыми лейкозами и депрессиями кроветворения, что, в свою очередь, часто приводит к аллоиммунизации антигенами Human Leukocyte Antigen (HLA) класса I (преимущественно HLA-A и HLA-B) и специфическими Human Platelet Antigens (HPA), что влечет к развитию иммунной рефрактерности [4–6]. Трансфузии донорских тромбоцитов у таких пациентов неэффективны и сопряжены с риском развития посттрансфузионных негемолитических реакций различной степени тяжести. Проведение современного программного лечения этой категории больных становится затруднительным, у них чаще развиваются выраженный геморрагический синдром и инфекционные осложнения, что в конечном итоге значительно снижает эффективность лечения и выживаемость больных этой категории. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов может быть обусловлена как иммунными

факторами (выработка антитромбоцитарных антител (анти-HPA, анти-HLA I класса), фиксация антител и компонентов комплемента на поверхности тромбоцитов, активация цитотоксических Т-лимфоцитов), так и неиммунными факторами (лихорадка, сепсис, пульмонологические заболевания, инфекции, спленомегалия, синдром диссеминированного внутрисудистого свертывания (ДВС-синдром)) [4, 7, 8].

В настоящее время актуальным также является поиск новых дополнительных факторов, способствующих быстрому развитию рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, в том числе тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов (platelet-associated immunoglobulins, PAIg) и тромбоцитассоциированных компонентов системы комплемента C3/C4 (platelet-associated complement components, PAC3/C4).

Как описано в литературе, на поверхности тромбоцитов имеются Fc-рецепторы, за счет которых PAIg и PAC3/C4 фиксируются на тромбоцитах больного, что усугубляет течение рефрактерности к проводимой трансфузионной терапии КТ [5, 9, 10]. В основе образования тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента лежит активация тромбоцитов и, вероятно, развитие аутоиммунных процессов, при которых в результате частых трансфузий и длительных воспалительных процессов увеличивается выработка иммуноглобулинов, реагирующих не только с тромбоцитами донора, но и с тромбоцитами реципиента [5, 11, 10]. Одним из современных методов детекции

тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента у трансфузионозависимых больных считается проточная цитофлуориметрия [12–14]. Метод стал применяться у пациентов с тромбоцитопенией в последние десятилетия и является одним из ведущих методов для идентификации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов разных классов (IgM, IgG и IgA) и компонентов системы комплемента (C3/C4) [14–18]. С помощью механизма шеддинга (shed – сход с поверхности клетки) тромбоцитассоциированные иммуноглобулины могут переходить в плазму больного в виде циркулирующих иммунных комплексов или агрегатов иммуноглобулинов и активированных компонентов системы комплемента [19]. Отщепление тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов с мембраны может происходить также при активации и апоптозе тромбоцитов. При трансфузиях тромбоцитов возможен шеддинг гликопротеиновых рецепторов мембраны тромбоцитов [19–21]. В результате формируется порочный круг за счет образования специфических циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител, тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и белков системы комплемента, усиливающих фагоцитоз и апоптоз тромбоцитов. Все это значительно усугубляет рефрактерность и приводит к тяжелым геморрагическим осложнениям [15, 16, 21, 22].

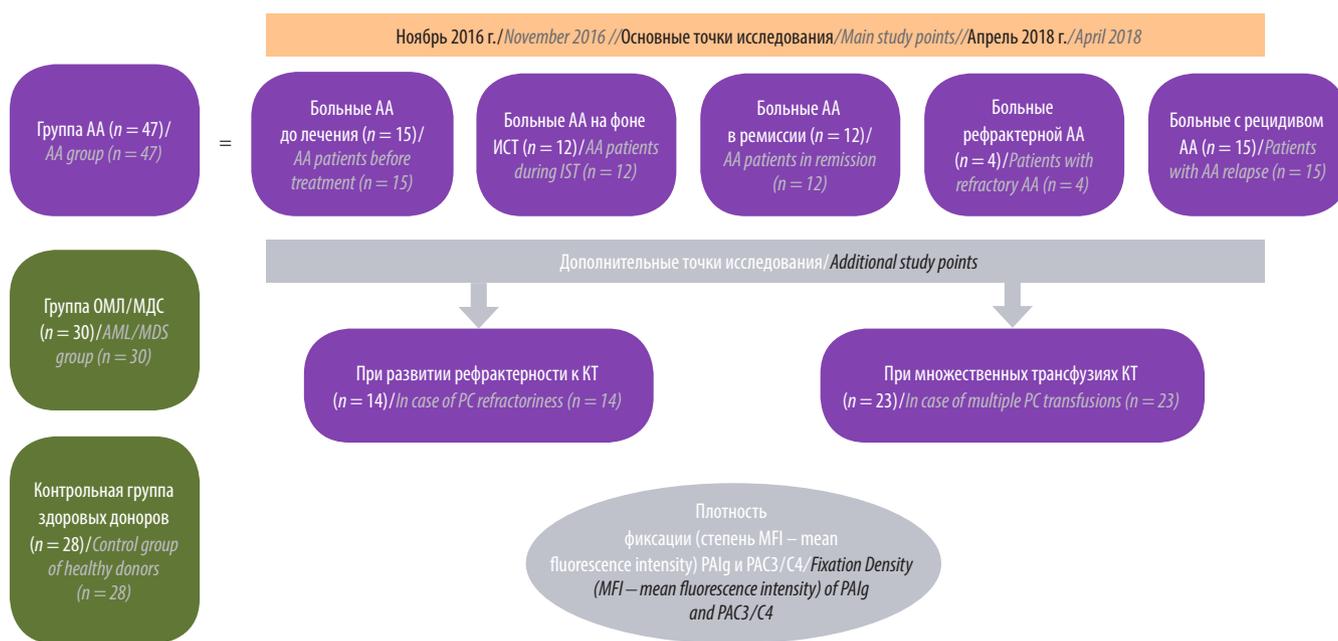
Компонент С3 системы комплемента является ключевым белком острой фазы воспалительного процесса, участвует во всех 3 путях активации системы комплемента, необходим для опсонизации чужеродных

клеток и облегчает фагоцитоз. Компонент С4 системы комплемента участвует только в классическом пути активации комплемента. Классический путь активации системы комплемента подразумевает присутствие комплексов антиген – антитело. Исследование С3- и С4-компонентов системы комплемента используют для диагностики, мониторинга и контроля за эффективностью терапии аутоиммунных заболеваний, для диагностики первичных иммунодефицитов, для оценки иммунного статуса при частых инфекционных осложнениях [15, 17].

**Цель исследования** – изучить дополнительные факторы, усугубляющие течение рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией (АА) и гемобластозами (миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)).

**Материалы и методы**

Исследование носило проспективный характер у пациентов с АА и МДС/ОМЛ в целях выявления плотности фиксации (по средней интенсивности флуоресценции (СИФ) тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента С3/С4 на поверхности тромбоцитов и определения их клинического значения в различных группах больных: до лечения, на фоне лечения, в ремиссии и при рефрактерном течении заболевания, а также при развитии рефрактерности к трансфузиям и при множественных трансфузиях тромбоцитов в анамнезе за период наблюдения с ноября 2016 г. по апрель 2018 г. (рис. 1).



**Рис. 1. Дизайн исследования.** АА – апластическая анемия; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; КТ – концентрат тромбоцитов  
**Fig. 1. Study design.** AA – aplastic anemia; AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; IST – immunosuppressive therapy; PC – platelet concentrate

Были выполнены следующие этапы: сформулированы критерии включения больных, подписавших информированное согласие на обследование и лечение, а также об участии в исследовании (табл. 1).

Всем больным при поступлении в НМИЦ гематологии проводили подробное обследование. Диагноз АА устанавливали согласно критериям протокола программного лечения больных АА [1, 23, 24]: трехростковая цитопения: анемия (уровень гемоглобина <110 г/л), гранулоцитопения (количество гранулоцитов <2,0 × 10<sup>9</sup>/л), тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100 × 10<sup>9</sup>/л); снижение клеточности костного мозга, процент бластных клеток менее 2 % и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга; аплазия костного мозга в биоптатах подвздошной кости при билатеральной трепанобиопсии.

Больным АА проводили программную иммуносупрессивную терапию, включающую курсы лошадиного антиtimoцитарного глобулина в дозе 20 мг/кг/сут в течение 5 дней, длительную терапию циклоспорином А с индивидуальным подбором дозы. Повторный курс иммуносупрессивной терапии антиtimoцитарным глобулином выполняли больным при отсутствии

гематологического ответа по всем росткам кроветворения через 3 мес и более от предыдущего. В зависимости от клинико-гематологических критериев различали следующие ответы на иммуносупрессивную терапию [23, 25]:

- полная или частичная ремиссия – полная или частичная нормализация показателей гемограммы (уровень гемоглобина >100 г/л, количество гранулоцитов >1,5 × 10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов >100 × 10<sup>9</sup>/л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами донорской крови;
- клинико-гематологическое улучшение показателей гемограммы (уровень гемоглобина >80 г/л, количество гранулоцитов >1 × 10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов >20 × 10<sup>9</sup>/л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентами донорской крови.

Рефрактерное течение АА диагностировали в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6–9 мес от начала лечения.

Таблица 1. Этапы проспективного исследования

Table 1. Stages of a prospective study

Точки исследования Study points	АА: первичные с единичными трансфузиями компонентов донорской крови или без них с признаками рефрактерности к трансфузиям иммунного генеза с множественными трансфузиями КТ (более 20) АА: primary, with or without single transfusions of donor blood components with immune transfusion refractoriness with multiple PC transfusions (more than 20)	ОМЛ и МДС AML and MDS	Здоровые доноры (отрицательный контроль) Healthy donors (negative control)
Основные Main	До лечения (ИСТ) Before treatment (IST)	Однократное исследование в дебюте заболевания A single investigation in disease onset	Однократное исследование Single investigation
	После первоначального терапевтического воздействия After initial therapy		
	В период ремиссии заболевания In disease remission		
	При рефрактерном течении основного заболевания In case of disease refractoriness		
Дополнительные Additional	При рецидиве In relapse	Нет No	Нет No
	При развитии рефрактерности к трансфузиям With transfusions refractoriness development		
	При множественных трансфузиях КТ (более 20) With multiple PC transfusions (more than 20)		

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 и 4: АА – апластическая анемия; КТ – концентрат тромбоцитов; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ИСТ – иммуносупрессивная терапия.

**Note.** Here and in tables 2 u 4: AA – aplastic anemia; PC – platelet concentrate; AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; IST – immunosuppressive therapy.

**Таблица 2.** Характеристика больных, включенных в проспективный анализ определения тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента C3/C4

**Table 2.** Characterization of patients included in a prospective analysis of platelet-associated immunoglobulins and C3/C4 complement components detection

Характеристика Characterization	АА (n = 47) AA (n = 47)	МДС (n = 10) MDS (n = 10)	ОМЛ (n = 20) AML (n = 20)	Доноры (n = 28) Donors (n = 28)
Медиана возраста (диапазон), лет Median of age (range), years	30 (19–64)	48 (22–63)	47 (19–71)	32 (22–46)
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	21	5	7	21
женский female	26	5	13	7

Диагноз МДС и ОМЛ также устанавливали согласно критериям протоколов лечения пациентов с МДС и ОМЛ [1, 26]. Все больные, включенные в исследование, получали сопроводительную трансфузионную терапию компонентами донорской крови.

В соответствии с заданными критериями в проспективное исследование были включены 77 больных, которые находились на лечении и обследовании в НИИЦ гематологии с 9 ноября 2016 г. по 28 апреля 2018 г. в возрасте 19–71 года (медиана – 36 лет), среди них мужчин – 33, женщин – 44. Распределение больных по нозологическим вариантам было следующим: 47 (61 %) пациентов с АА, 10 (13 %) – с МДС, 20 (26 %) – с ОМЛ (табл. 2).

В качестве отрицательного контроля плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов комплемента проанализированы данные 28 здоровых доноров в возрасте 22–46 лет (медиана – 32 года), среди них мужчин – 21, женщин – 7. Всего выполнено 178 исследований.

**Детекция тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента на поверхности тромбоцитов.** Был разработан протокол «Детекция тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента с помощью двойного окрашивания в реакции прямой поверхностной иммунофлуоресценции методом проточной цитофлуориметрии». За основу был взят иммунный метод Trombocyttest immune (Glycotope Biotechnology) для количественного определения иммуноглобулинов на поверхности тромбоцитов с помощью проточной иммунофлуоресценции [27].

Метод прямой поверхностной иммунофлуоресценции позволяет количественно определить плотность фиксированных иммуноглобулинов на мембране тромбоцитов по СИФ, а также идентифицировать класс иммуноглобулинов (IgA, IgM или IgG).

**Методика исследования.** Материал для исследования – периферическая кровь с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) 7,5 мл для пациентов с тромбоцитопенией, 2 мл – для доноров. В цитометрические пробирки вносили до 4 мл

крови и центрифугировали при 150g в течение 15 мин для получения плазмы, обогащенной тромбоцитами. В цитометрические пробирки переносили всю полученную обогащенную тромбоцитами плазму, в донорские добавляли 1000 мкл Cell Wash. Далее центрифугировали при 700g в течение 7 мин и выливали надосадочную жидкость, потом вносили 2 мл раствора Cell Wash, тщательно перемешивали на вортексе. Процесс отмывания повторяли еще 2 раза. В последующем переносили осадок в пробирку типа эппендорф и доводили до 500 мкл раствором Cell Wash (до деления 0,5). На гематологическом анализаторе проводили подсчет количества выделенных тромбоцитов, получали  $X \times 10^9$  клеток/л. Рассчитывали объем суспензии, в котором содержится 500 тыс. тромбоцитов. Для этого 500 делили на  $X =$  количество мкл, которое нужно взять ( $Y$ ). Далее подготавливали 7 цитометрических пробирок (на 1 пациента), в каждую вносили рассчитанное количество суспензии и доводили суспензию до 50 мкл раствором Cell Wash (50 мкл –  $Y$ ). В каждую пробирку вносили 5 мкл сыворотки новорожденного теленка (New born Calf Serum, NBСS), перемешивали на вортексе и оставляли минимум на 1 мин при комнатной температуре. После этого проводили окрашивание античеловеческими кроличьими антителами, меченными FITC, к иммуноглобулинам G, A, M и конъюгатами к C3-с и C4 (компоненты системы комплемента), в качестве отрицательного контроля добавляли поликлональные антитела антикроличьи (изотипический контроль) FITC меченные (табл. 3).

Содержимое пробирок перемешивали на вортексе и инкубировали 15 мин в холодильнике при температуре +4 °С. Далее проводили отмывание: добавляли 2 мл Cell Wash и центрифугировали при оборотах 700 g в течение 7 мин, после чего выливали надосадочную жидкость и перемешивали на вортексе. Двойное окрашивание для идентификации и выделения тромбоцитов проводили с помощью добавления 5 мкл анти-CD41a (PE-меченный) в каждую пробирку, перемешивали на вортексе и инкубировали 15 мин в холодильнике при температуре +4 °С. Далее проводили отмывание: добавляли 2 мл Cell Wash

Таблица 3. Конъюгация антителами с суспензией тромбоцитов

Table 3. Antibody conjugation with platelet suspension

№ пробирки Tube number	Антитело Antibody	Объем сыворотки, мкл Serum volume, µl
1	IgG	2 в разбавлении 1:10 2 in dilution 1:10
2	IgM	1
3	IgA	1
4	GAM	1
5	C3	1
6	C4	1
7	Iso-контроль Iso-control	1

и центрифугировали при оборотах 700 g в течение 7 мин, после чего выливали надосадочную жидкость. Добавляли по 100 мкл Cell Wash в каждую пробирку и перемешивали на вортексе. Далее проводили цитометрический анализ на проточном цитометре BD FACSCanto II (BD-Becton Dickinson).

**Цитометрический анализ.** Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием сине-зеленого лазера FACS Calibur (программное обеспечение CellQuest).

Идентификацию тромбоцитов проводили по окрашиванию моноклональными антителами к CD41a-PE с учетом прямого и бокового светорассеивания. Регистрировали не менее 10000 положительных CD41a-тромбоцитов в каждом тесте (рис. 2).

Вокруг позитивной популяции CD41a-тромбоцитов проводили корректировку по параметрам бокового и прямого светорассеяния для исключения

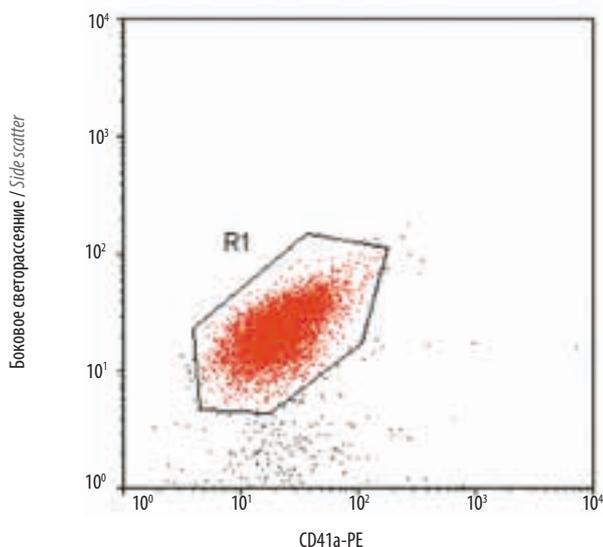


Рис. 2. Регион положительных тромбоцитов CD41a  
Fig. 2. CD41a positive platelet region

событий, не относящихся к тромбоцитам (рис. 3). Далее выполняли анализ плотности фиксированных иммуноглобулинов с помощью цитометрических гистограмм у доноров и больных по пороговой СИФ.

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета SPSS, версия 10.0.5 (SPSS Inc.). Применяли методы описательной статистики, сравнения выборок, корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Уровень статистической значимости принят <0,05. Для оценки достоверности различий в 2 независимых выборках использовали непараметрический анализ и метод  $\chi^2$ -Пирсона. В целях определения значимости факторов использовали подсчет отношения шансов.

Также у больных с заболеваниями системы крови и рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов применяли зарегистрированный автоматизированный тест на совмещение тромбоцитов (индивидуальный подбор) с помощью метода адгезии на твердой фазе, который позволял одновременно осуществлять скрининг антитромбоцитарных аллоантител (HLA I класса и HPA) и проводить индивидуальный подбор пары донор – реципиент. Этот метод позволял предупредить развитие высокой степени аллоиммунизации и нежелательных посттрансфузионных реакций, а также способствовал преодолению рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, что позволяло проводить в полном объеме необходимую терапию гематологическим больным [1, 5, 28].

**Результаты**

**Определение тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов G, M, A и тромбоцитассоциированных компонентов системы комплемента C3, C4 у больных апластической анемией и гемобластозами**

С помощью цитофлуориметрического анализа детекции тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов комплемента было проведено 178 исследований у 77 больных и 28 доноров (контрольная группа). Больные были распределены в зависимости от нозологической группы: у больных АА (n = 47) проведено 92 исследования, у больных МДС (n = 10) – 18, у больных ОМЛ (n = 20) – 40. У доноров (n = 28) выполнено 28 исследований.

Для разграничения плотности фиксации РАIg и РАС, превышающей или не превышающей порог СИФ, проводили исследования на здоровых донорах в качестве отрицательного контроля. Из всех исследований установили достоверный пороговый уровень плотности фиксации (медиана), которую оценивали как СИФ: РАIgG = 450 относительных единиц, РАIgM = 250 относительных единиц, РАIgA = 300 относительных единиц, РАС3 = 200 относительных единиц, РАС4 = 200 относительных единиц. Оценка СИФ по каналу FITC отражает плотность фиксации и количество фиксированных иммуноглобулинов

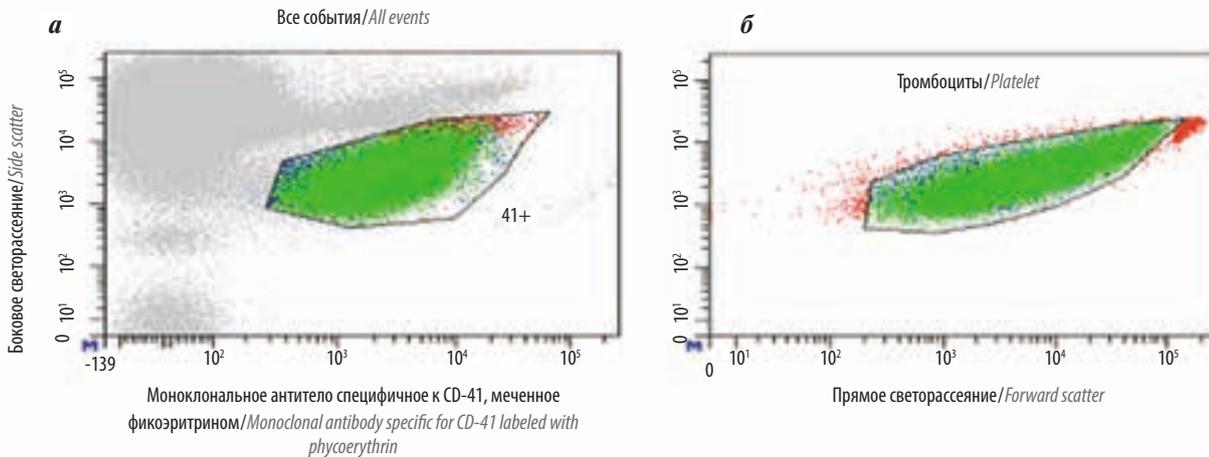


Рис. 3. Идентификация тромбоцитов: а – выделение тромбоцитов по CD41a; б – корректировка по параметрам бокового и прямого светорассеяния

Fig. 3. Platelet identification: а – platelet selection according to CD41a; б – adjustment by the side and forward light scattering parameters

и компонентов системы комплемента на мембране тромбоцитов (95 % доверительный интервал).

**Определение плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента у больных лиц и здоровых доноров.** При исследовании обнаружено, что плотность фиксации (СИФ) PAIg (G, M, A) и СИФ PAC3/C4 была выше во всех группах больных (AA, МДС, ОМЛ) по сравнению с донорами.

Средние колебания плотности фиксации иммуноглобулинов и компонентов комплемента представлены в табл. 4. Во всех группах больных СИФ превышала достоверный пороговый уровень плотности фиксации, т.е. была выше отрицательного контроля доноров, что было статистически достоверным ( $p \leq 0,001$ ).

**Зависимость плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента от пола, возраста и диагноза между группами больных и донорами.** При сравнении этих показателей обнаружено значимое отличие СИФ PAIgM ( $p \leq 0,0005$ ), PAIgA ( $p \leq 0,0002$ ), PAC3 ( $p \leq 0,001$ ) и PAC4

( $p \leq 0,0002$ ) между группами больных AA, МДС, ОМЛ и донорами. Эти параметры являются статистически достоверными.

В то же время между этими группами больных и донорами по СИФ PAIgG различия были недостоверны ( $p = 0,07$ ).

Зависимости плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента от возраста и пола не обнаружено.

**Взаимосвязь плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента.** При сравнительном анализе этих исследований обнаружена сильная корреляция значений СИФ между PAIgM и PAIgA ( $r = 0,7$ ), между PAIgM и PAC3/C4 ( $r = 0,5$ ), между PAIgA и PAC3/C4 ( $r = 0,6$ ), между PAC3 и PAC4 ( $r = 0,5$ ). Эти параметры являются статистически достоверными. Чаще встречаются сочетание иммуноглобулинов IgM + IgA, сочетание иммуноглобулинов с компонентами системы комплемента IgM + C3/C4, IgA + C3/C4 и сочетание компонентов системы комплемента C3 + C4.

Таблица 4. Средняя интенсивность флуоресценции тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента в группах больных и доноров, отн. ед.

Table 4. The mean fluorescence intensity of platelet-associated immunoglobulins and complement components in groups of patients and donors, rel. units

Тромбоцитассоциированные иммуноглобулины/компоненты системы комплемента Platelet-associated immunoglobulins/complement components	AA AA	МДС MDS	ОМЛ AML	Доноры Donors
PAIgG	552 (21–4008)	747 (108–5804)	627 (94–5166)	217 (84–709)
PAIgM	676 (80–8915)	530 (186–3442)	391 (124–3942)	182 (79–514)
PAIgA	527 (25–5016)	412 (143–2199)	616 (100–5506)	165 (74–677)
PAC3	119 (18–614)	223 (76–5434)	210 (54–2606)	47 (23–188)
PAC4	111 (88–665)	111 (88–665)	149 (96–832)	78 (43–179)

Такие сочетания могут свидетельствовать о том, что у больных, получающих множественные трансфузии тромбоцитов, дополнительным фактором, связанным с механизмом разрушения тромбоцитов, может являться антителоопосредованный и комплементзависимый цитолиз, а также фагоцитоз. В то же время известно, что IgA не фиксирует комплемент и наличие PAC3/C4 в этом случае может быть обусловлено PAIgM или IgG, которые затем диссоциировали с поверхности тромбоцитов.

**Зависимость плотности фиксации PAIgA и PAC3 от количества трансфузий у больных с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов.** При сравнении параметров высокой плотности фиксации PAIgA с числом предшествующих трансфузий тромбоцитов обнаружено достоверное увеличение плотности фиксации PAIgA с увеличением количества трансфузий КТ у рефрактерных к трансфузиям больных, статистически этот параметр достоверен ( $p < 0,02$ ). Также отмечается тенденция увеличения плотности фиксации PAC3 с ростом числа предшествующих трансфузий тромбоцитов ( $p = 0,07$ ).

У больных с рефрактерностью и с множественными трансфузиями ( $M_e = 22$ ) тромбоцитов плотность фиксации PAIgA была выше по сравнению с другими PAIg. Видимо, это связано с высокой трансфузионной нагрузкой.

**Зависимость плотности фиксации PAIgM от рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов.** При сравнении параметров наличия или отсутствия рефрактерности установлено, что у больных с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов обнаружено достоверно более высокое значение СИФ PAIgM по сравнению с больными, у которых не было рефрактерности к трансфузиям, что является статистически достоверным ( $p < 0,02$ ). В общей группе с рефрактерностью к трансфузиям выявлено 36 случаев, превышающих порог плотности фиксации PAIgM, 28 случаев — ниже порога фиксации PAIgM. В общей группе без рефрактерности к трансфузиям выявлен 31 случай, превышающий порог плотности фиксации PAIgM, 46 случаев — ниже порога фиксации PAIgM.

Эти данные говорят о том, что на фоне рефрактерности с постоянной трансфузионной нагрузкой появляются иммуноглобулины класса М, которые могут приводить к снижению эффективности проводимой трансфузионной терапии КТ.

**Зависимость плотности фиксации PAIgM, PAIgA и PAC3 от частоты реагирования аллоантител у больных с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов.** При сравнении плотности фиксации PAIg и PAC3/C4 и частоты реагирования была выявлена зависимость СИФ PAIgA и PAC4 от высокой частоты реагирования аллоантител, что является статистически достоверным для PAIgA ( $p < 0,04$ ), PAC4 ( $p < 0,02$ ). Также имеется тенденция взаимосвязи наличия высокой плотности фиксации PAIgM ( $p = 0,08$ ) и высокой

частоты реагирования. Связи с PAIgG и PAC3 не обнаружено.

Эти данные свидетельствуют о том, что у рефрактерных к трансфузиям больных дополнительно с антитромбоцитарными аллоантителами цитотоксическое действие могут проявлять PAIgM, PAIgA и PAC4, что может существенно затруднять подбор пары донор — реципиент в иммунологических тестах.

Таким образом, во всех исследованиях плотность фиксации иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента на поверхности тромбоцитов была выше порогового уровня СИФ. Высокая плотность фиксации IgM и IgA в сочетании с компонентами системы комплемента IgM + C3/C4, IgA + C3/C4, а также высокая плотность фиксации сочетания компонентов системы комплемента C3 + C4 могут свидетельствовать об иммунной аутоагрессии, что в результате приводит к антителоопосредованному и комплементзависимому цитолизу тромбоцитов у больных, получавших множественные трансфузии тромбоцитов.

#### **Определение тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов классов G, M, A и тромбоцитассоциированных компонентов системы комплемента C3, C4 у больных апластической анемией**

Группа больных АА была наиболее подробно изучена по параметрическим факторам. Всего проанализированы данные 47 больных и проведено 92 исследования на разных этапах терапии с постановкой проб PAIg по классам (G, M, A) и PAC3/C4.

Снижение значения плотности фиксации (СИФ) PAIg и PAC было выявлено в 333 случаях, повышение — в 133. Из них значения СИФ по классам иммуноглобулинов: снижение СИФ PAIgG — 66, повышение — 26; снижение СИФ PAIgM — 54, повышение — 38; снижение СИФ PAIgA — 65, повышение — 33.

Значения СИФ среди компонентов комплемента PAC3: снижение — 77, повышение — 15; PAC4: снижение — 71, повышение — 21. Таким образом, больше всего положительных значений СИФ выявляли среди PAIgM (41 %) и PAIgA (29 %).

**Значения СИФ PAIgM и PAIgA у больных АА на фоне трансфузий тромбоцитов и без трансфузий тромбоцитов.** При сравнении параметров было установлено, что больные, которые были зависимы от трансфузий донорских КТ, имели повышенную плотность фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, в отличие от больных, которым не проводились трансфузии донорских КТ в течение 1 мес и более (рис. 4). Причем плотность фиксации PAIgM у трансфузионнозависимых больных была выше (648 относительных единиц) по сравнению с другими иммуноглобулинами и компонентами системы комплемента. Достоверные

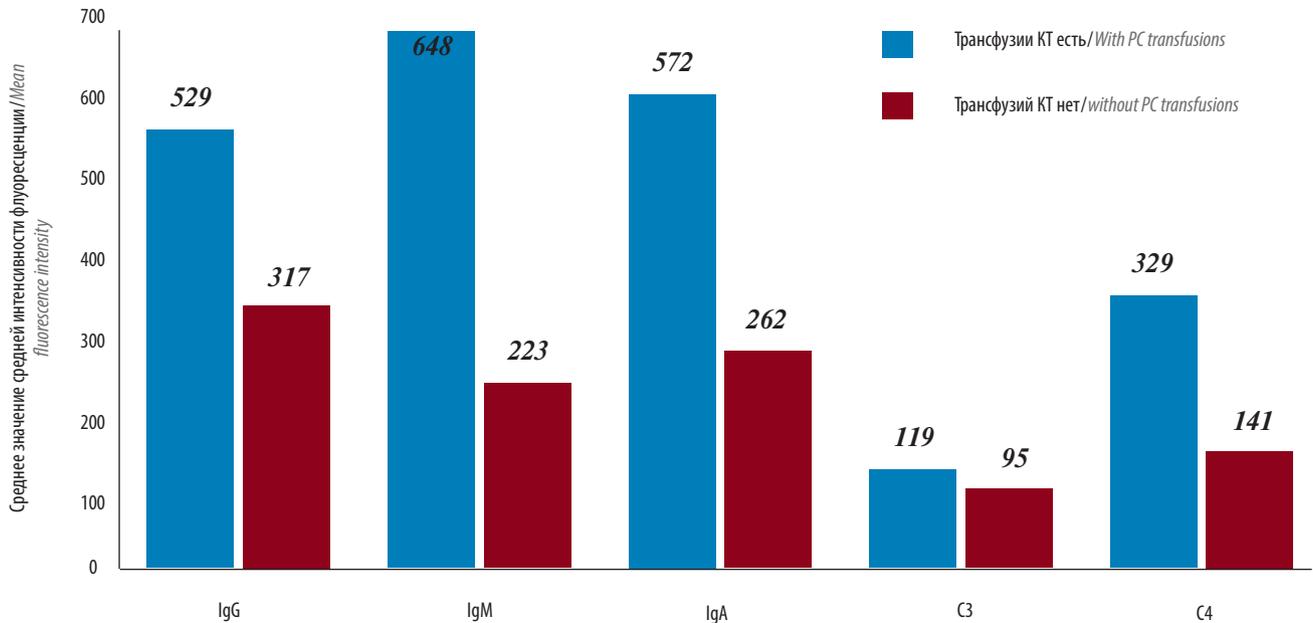


Рис. 4. Среднее значение средней интенсивности флуоресценции в группе больных апластической анемией с трансфузиями концентратов тромбоцитов (КТ) и без трансфузий

Fig. 4. The average mean fluorescence intensity value in aplastic anemia patients with and without platelet concentrate (PC) transfusions

различия наблюдались между РАIgM ( $p \leq 0,009$ ) и РАIgA ( $p \leq 0,02$ ).

**Зависимость активности циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител от значений СИФ РАIgM, РАIgA и PAC4 у больных АА.** При сравнении параметров было установлено, что у больных с высокой активностью антитромбоцитарных аллоантител, которая обозначалась в условных единицах (Relative Units-RU), обнаружены корреляция и достоверное увеличение плотности фиксации РАIgM ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,0001$ ); РАIgA ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,0001$ ) и PAC4 ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,0001$ ). Зависимости между активностью антитромбоцитарных аллоантител и РАIgG и PAC3 не обнаружено (рис. 5).

Таким образом, у больных с высокой активностью антитромбоцитарных аллоантител дополнительно обнаруживается высокая плотность фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, в отличие от больных с низкой активностью антитромбоцитарных аллоантител, что в последующем может затруднять подбор совместимой пары донор – реципиент.

**Зависимость рефрактерности к трансфузиям от количества трансфузий тромбоцитов в анамнезе.** При сравнении параметров было установлено, что больные с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов в анамнезе имели большее количество трансфузии тромбоцитов ( $M = 35$  (3–141)), чем больные без рефрактерности ( $M = 15$  (0–82)), что является статистически достоверным ( $p = 0,0018$ ).

**Зависимость плотности фиксации РАIgM и PAC3/C4 от клинического статуса.** При исследовании зависимости между РАIg, PAC и клиническим статусом у больных

АА обнаружено, что СИФ PAC3 была выше у больных при рецидиве заболевания (рис. 6), что является статистически достоверным ( $p = 0,0485$ ). Имеется также тенденция повышения при рецидиве СИФ РАIgM ( $p = 0,0567$ ) и СИФ PAC4 ( $p = 0,0562$ ).

**Зависимость плотности фиксации РАIgM и РАIgA от наличия инфекционных осложнений.** При исследовании обнаружено, что у больных с множественными инфекционными осложнениями отмечается высокая плотность фиксации РАIgM и РАIgA, что является статистически достоверным ( $p = 0,0062$ ,  $p = 0,0022$  соответственно). В то же время связь PAC3 с инфекционными осложнениями у больных АА была недостоверна ( $p = 0,0975$ ).

Инфекционные осложнения всегда сопровождаются большим выбросом провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют образование иммуноглобулинов (IgM, IgA).

**Зависимость плотности фиксации РАIgM и РАIgA от наличия предшествующих трансфузий за последние 3 мес.** При исследовании обнаружено, что у больных, которым проводили трансфузии тромбоцитов в последние 3 мес, отмечается высокая плотность фиксации РАIgM/A, в отличие от больных, которым не проводили трансфузии тромбоцитов в последние 3 мес. Статистически параметры являются достоверными для СИФ РАIgM ( $p = 0,0033$ ) и СИФ РАIgA ( $p = 0,0461$ ).

У больных с множественными трансфузиями первыми выявляются РАIgM, которые могут приводить в дальнейшем к неэффективным трансфузиям тромбоцитов.

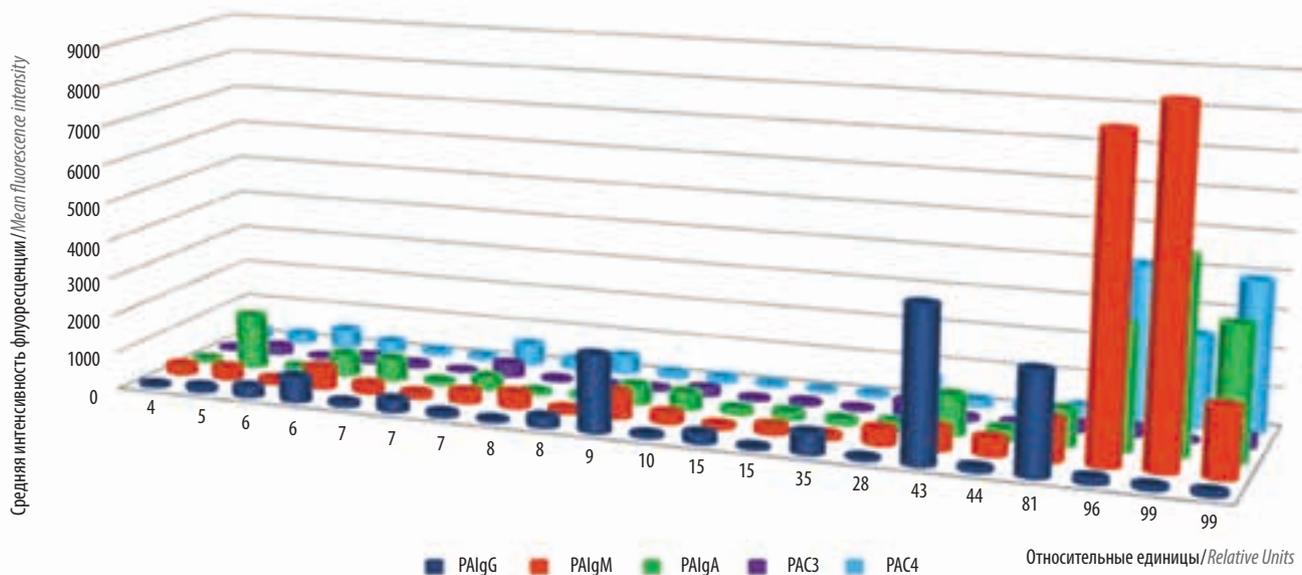


Рис. 5. Зависимость среднего значения активности антитромбоцитарных аллоантител от значений средней интенсивности флуоресценции PAIg/PAC у больных апластической анемией

Fig. 5. The dependence of the mean activity of antiplatelet alloantibodies from mean fluorescence intensity of PAIg / PAC in aplastic anemia patients

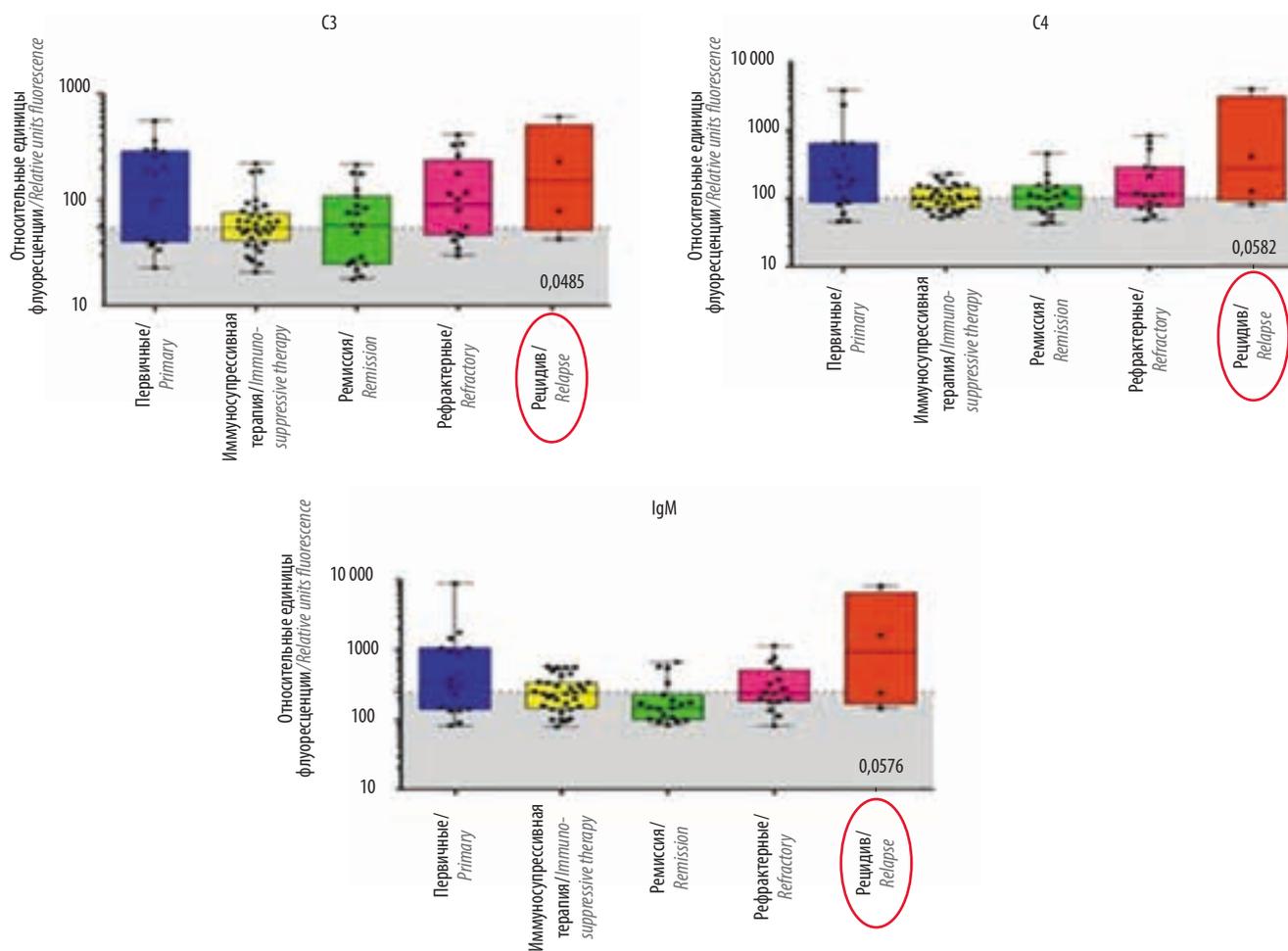


Рис. 6. Значения средней интенсивности флуоресценции тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента в зависимости от степени тяжести заболевания и клинического статуса

Fig. 6. Mean fluorescence intensity values of platelet-associated immunoglobulins and complement components, depending on the disease severity and clinical status

**Зависимость плотности фиксации PAIgM от рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов.** При исследовании обнаружено, что у больных с высокой частотой реагирования аллоантител и рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов отмечалась высокая плотность фиксации и PAIgM, в отличие от больных без рефрактерности, что является статистически достоверным ( $p = 0,0428$ ). Появление PAIgM может способствовать в дальнейшем неэффективным трансфузиям донорских тромбоцитов.

### Обсуждение

У гематологических больных с зависимостью от трансфузий донорских тромбоцитов в течение длительного времени, а также при развитии аллоиммунизации с последующей рефрактерностью к трансфузиям появляются как аллоиммунные антитромбоцитарные антитела, так и тромбоцитассоциированные иммуноглобулины и тромбоцитассоциированные компоненты системы комплемента. Детекцию тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента проводили с помощью двойного окрашивания в реакции прямой поверхностной иммунофлуоресценции методом проточной цитофлуориметрии. Появление PAIg/PAC3/C4 может быть связано как с общей воспалительной реакцией, выбросом провоспалительных цитокинов и активацией тромбоцитов, так и с развитием аутоиммунных процессов в отношении собственных тромбоцитов. Эти процессы разрушают тромбоциты, что усугубляет развитие тромбоцитопении. У больных с высокой активностью антитромбоцитарных аллоантител дополнительно обнаруживается высокая плотность фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, в отличие от больных с низкой активностью антитромбоцитарных аллоантител. Это может свидетельствовать о возможной циркуляции иммуноглобулинов в виде циркулирующих иммунных комплексов в плазме больного, что в последующем может влиять на иммунологическую реакцию индивидуального донора пары донор – реципиент.

По данным опубликованных работ [8, 12–14, 17, 18], исследование плотности фиксации тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента у больных с иммунной формой тромбоцитопении (иммунная тромбоцитопения, вторичные тромбоцитопении) и с неиммунной формой (цирроз печени, сепсис, спленомегалия, острые лейкозы) чаще всего проводят методом проточной цитофлуориметрии. Как свидетельствуют данные зарубежных авторов, IgG встречаются чаще при иммунных формах тромбоцитопений – в 66 % случаев (причем при иммунной тромбоцитопении – в 50 % случаев), при неиммунных – в 10 %. Другие классы IgM, IgA и PAC3 детектируются практически

одинаково как при иммунных, так и при неиммунных формах тромбоцитопении. При инфекциях и сепсисе чаще выявляются на тромбоцитах IgG в сочетании с PAC3. Высокая плотность PAIgG, PAC3 и PAIgG в изолированной форме наблюдается при гепатитах и циррозах печени. Наличие высокой плотности тромбоцитассоциированных PAIgG/M может активировать компонент системы комплемента C3. Фиксация компонента системы комплемента C3 происходит в присутствии иммуноглобулинов. Сочетание PAIgG/M встречается в 90 % случаев как при иммунных, так и при неиммунных формах тромбоцитопений. Изолированная высокая плотность PAIgM встречается при синдроме Эванса. PAIgG/M, особенно PAIgM, обладают комплемент-связывающей способностью. Опубликованных работ, связанных с определением тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов классов G, M, A и компонентов системы комплемента C3, C4, а также с определением их значения и взаимосвязи с клиническими особенностями течения заболевания у больных АА не найдено.

В нашем исследовании у больных АА и гемобластомами выявляется высокая частота фиксации на поверхности тромбоцитов PAIgM и PAIgA, а также сочетания PAIgM/A, PAIgM/C3/C4 и PAIgA/C3/C4. Высокая плотность фиксации иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, как правило, приводит к антителопосредованному и комплементзависимому цитолизу с последующим фагоцитозом тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы в селезенке и печени. Постоянная трансфузионная нагрузка сопровождается появлением PAIgA и PAC3, а при развитии аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям появляются также PAIgM и PAC4, которые приводят в дальнейшем к неэффективным трансфузиям тромбоцитов. Фиксируясь на тромбоцитах больного, эти иммуноглобулины в сочетании с компонентами системы комплемента C3/C4 могут затем отщепляться от поверхности, циркулировать в периферической крови в составе иммунных комплексов, что усугубляет течение рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов. У аллоиммунизированных больных тромбоцитассоциированные иммуноглобулины могут реагировать со специфическими антитромбоцитарными аллоантителами в иммунологических тестах и снижать вероятность подбора совместимых пар донор – реципиент, поэтому выявление PAIg желательно осуществлять заблаговременно. Также нами отмечено, что у рефрактерных к трансфузиям больных АА с высокой степенью аллоиммунизации обнаруживается высокая плотность PAIgM ( $p = 0,0428$ ), способствующая повышенному разрушению тромбоцитов, в том числе и донорских. Множественные инфекционные осложнения и высокая трансфузионная нагрузка донорскими тромбоцитами у больных АА приводят к появлению тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов. Инфекционные осложнения всегда сопровождаются

большим выбросом провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют образование иммуноглобулинов (IgM, IgA). При рецидиве АА выявляется высокая плотность фиксации PAC3 ( $p = 0,0485$ ), PAC4 ( $p = 0,0562$ ) и PAIgM ( $p = 0,0567$ ). Рецидив АА – прогрессирование заболевания, обусловленное появлением активированных субклонов Т-лимфоцитов, что приводит к выбросу большого количества провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-8), подавляющих пролиферацию клеток ранних предшественников кроветворения и усиливающих апоптоз гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к развитию цитопении, появлению зависимости от трансфузий компонентами донорской крови.

Многочисленные трансфузии КТ часто приводят к развитию аллоиммунизации донорскими аллоантигенами тромбоцитов с образованием полиспецифических аллоантител, что в дальнейшем сводит к нулю вероятность подбора пар донор – реципиент и усугубляет течение рефрактерности к трансфузиям, приводя к некупируемым геморрагическим осложнениям. Относительно высокая частота обнаружения PAIgM, PAIgA и PAC3/C4 у больных АА с множественными трансфузиями КТ в нашем исследовании может свидетельствовать об иммунологической атаке тромбоцитов и донора, а также реципиента в результате аутоиммунных процессов и сверхактивации и апоптоза тромбоцитов под действием провоспалительных цитокинов как следствие множественных трансфузий у гематологических больных с данными заболеваниями.

### Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований обнаружено, что у больных АА и

гемобластозами при развитии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов чаще выявляется повышенная плотность фиксации IgM, IgA и компонентов системы комплемента C3, C4 на мембране тромбоцитов.

Установлено, что на фоне постоянной трансфузионной нагрузки с развитием аллоиммунизации и рефрактерности к трансфузиям КТ, а также при множественных инфекционных осложнениях и особенностях течения АА появляются тромбоцитассоциированные IgM, IgA и тромбоцитассоциированные компоненты системы комплемента C3, C4.

Эти факты свидетельствуют о том, что у больных АА и гемобластозами с длительным трансфузионным анамнезом и высоким риском развития рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов необходимо заблаговременно осуществлять детекцию тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов (классов G, M, A) и тромбоцитассоциированных компонентов системы комплемента (C3, C4). При развитии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов помимо применения определенного алгоритма трансфузионной терапии с использованием индивидуального подбора и лечебного плазмафереза также необходимо проводить детекцию тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов (классов G, M, A) и компонентов системы комплемента (C3, C4) в динамике.

Следует подчеркнуть, что наличие тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов (классов G, M, A) и тромбоцитассоциированных компонентов системы комплемента (C3, C4) снижает эффективность индивидуального подбора пар донор – реципиент, тем самым усугубляет развитие рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови в 2 томах. М.: Практика, 2018. С. 1006–1255. [Savchenko V.G. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1006–1255. (In Russ.)].
2. Corazza M. Hnanchook M. Massive blood transfusion therapy. AANA J 2000;68(4):311–4.
3. Fletcher C.H., DomBourian M.G., Millward P.A. Platelet transfusion for patients with cancer. Cancer Control 2015;22(1):47–51. DOI: 10.1177/107327481502200107.
4. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и антиромбоцитарные антитела. М.: Монолит, 2003. 125 с. [Zotikov E.A., Babaeva A.G., Golovkina L.L. Platelets and antiplatelet antibodies. Moscow: Monolit, 2003. 125 p. (In Russ.)].
5. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластомами. Онкогематология 2018;13(2):62–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72. [Rakhmani A.F., Mikhailova E.A., Dubinkin I.V. et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):62–72. (In Russ.)].
6. Hod E., Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008;142(3):348–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x.
7. Forest S.K., Hod E.A. Management of the platelet refractory patient. Hematol Oncol Clin North Am 2016;30(3):665–77. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.01.008.
8. Kiefel V., Konig C., Kroll H., Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. Transfusion 2001;41(6):766–70. DOI:10.1046/j.1537-2995.2001.41060766.x.
9. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. 456 с. [Mazurov A.V. Platelet physiology and pathology. Moscow: Litterra, 2011. 456 p. (In Russ.)].
10. Wallington T. Essential immunology for transfusion medicine. In: Practical Transfusion Medicine, 3<sup>rd</sup> edn. Eds.: M.F. Murphy, D.H. Pamphilon. Blackwell

- Publishing Ltd, 2009.  
DOI: 10.1002/9781444311761.ch2.
11. Sayyadi M., Shaiega M., Zarif M. et al. Platelet transfusion outcome and flow cytometric monocyte phagocytic assay (FMPA). *Arch Iran Med* 2016;19(6):426–9. DOI: 0161906/AIM.0010.
  12. He Y., Zhao Y.X., Zhu M.Q. et al. Detection of autoantibodies against platelet glycoproteins in patients with immune thrombocytopenic purpura by flow cytometric immunobead array. *Clin Chim Acta* 2013;415:176–80. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.035.
  13. Huh H.J., Park C.J., Kim S.W. et al. Flow cytometric detection of platelet-associated immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura and nonimmune thrombocytopenia. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(3):283–8.
  14. Romero-Guzmán L.T., López-Karpovitch X., Paredes R. et al. Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review. *Haematologica* 2000;85(6):627–31.
  15. Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B. Platelet mediated complement activation. *Adv Exp Med Biol* 2008;632:81–91. DOI: 10.1007/978-0-387-78952-1\_7.
  16. Kiefel V., Freitag E., Kroll H., Santos S. et al. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1996;72(4):280–5.
  17. Myers T., Kim B., Steiner M., Baldini M. Platelet-associated complement C3 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1982;59(5):1023–8.
  18. Panzer S., Szamait S., Bödeker R.H. et al. Platelet-associated immunoglobulins IgG, IgM, IgA and complement C3 in immune and nonimmune thrombocytopenic disorders. *Am J Hematol* 1986;23(2):89–99. DOI: 10.1002/ajh.2830230203.
  19. Andrews R.K., Gardiner E.E. Basic mechanisms of platelet receptor shedding. *Platelets* 2017;28(4):319–24. DOI: 10.1080/09537104.2016.1235690.
  20. Bender M., Stegner D., Nieswandt B. Model systems for platelet receptor shedding. *Platelets* 2017;28(4):325–32. DOI: 10.1080/09537104.2016.1195491.
  21. Gardiner E.E., Al-Tamimi M., Andrews R.K., Berndt M.C. Platelet receptor shedding. *Methods Mol Biol* 2012;788:321–39. DOI: 10.1007/978-1-61779-307-3\_22.
  22. Manis J.P., Silberstein L.E. Platelet refractoriness: It's not the B-all and end-all. *Blood* 2016;127(14):1740–1. DOI: 10.1182/blood-2016-02-695437.
  23. Михайлова Е.А. Программное лечение больных апластической анемией. В кн.: В.Г. Савченко, Е.А. Михайлова, Е.Н. Устинова, Г.А. Клясова. Программное лечение лейкозов. М.: Практика, 2018. С. 328–342. [Mikhailova E.A. Program treatment of aplastic anemia patients. In: V.G. Savchenko, E.A. Mikhailova, E.N. Ustinova, G.A. Klyasova. Program treatment of leukemia. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 328–342. (In Russ.)].
  24. Killick S., Bown N., Cavenagh J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016;172(2):187–207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
  25. Bevans M.F., Shalabi R.A. Management of patients receiving antithymocyte globulin for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8(4):377–82. DOI: 10.1188/04.CJON.377-382.
  26. 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.2004.99.116.
  27. Carubbi C., Masselli E., Gesi M. et al. Cytofluorimetric platelet analysis. *Semin Thromb Hemost* 2014;40(1):88–98. DOI: 10.1055/s-0033-1363472.
  28. Sarkar R.S., Philip J., Jain N. Detection and identification of platelet-associated alloantibodies by a solid-phase modified antigen capture elisa (MACE) technique and its correlation to platelet refractoriness in multi platelet concentrate transfused patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015;31(1):77–84. DOI: 10.1007/s12288-014-0374-4.

#### Вклад авторов

А.Ф. Рахмани: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 Е.А. Михайлова: выборка больных для исследования, редактирование текста рукописи;  
 И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капанов: проведение цитометрического анализа, получение лабораторных данных для исследования;  
 И.В. Дубинкин: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;  
 С.М. Куликов: анализ полученных данных (включая статистический);  
 Т.В. Гапонова: редактирование текста рукописи;  
 З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая: выборка больных для исследования;  
 Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

A.F. Rakhmani: study design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
 E.A. Mikhaylova: a sample of patients for the study, article editing;  
 I.V. Galtseva, Yu.O. Davidova, N.M. Kapranov: cytometric analysis, obtaining laboratory data for study;  
 I.V. Dubinkin: study design development, article editing;  
 S.M. Kulikov: analysis of the data (including statistical);  
 T.V. Gaponova: article editing;  
 Z.T. Fidarova, V.V. Troitskaya: a sample of patients for the study;  
 E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko: reviewing of publications on the article's topic.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

А.Ф. Рахмани/A.F. Rakhmani: <http://orcid.org/0000-0002-1568-0999>  
 Е.А. Михайлова/E.A. Mikhaylova: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>  
 И.В. Гальцева/I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>  
 И.В. Дубинкин/I.V. Dubinkin: <http://orcid.org/0000-0001-5347-0127>  
 Т.В. Гапонова/T.V. Gaponova: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>  
 З.Т. Фидарова/Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

В.В. Троицкая/V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>  
Е.Н. Паровичникова/E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>  
В.Г. Савченко/V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

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

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

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

## Выявление распространенных и новых редких типов слабого антигена RhD у больных с заболеваниями системы крови и здоровых лиц

Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, А.Г. Стремоухова,  
Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;  
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

**Введение.** Фенотип системы Резус определен у 404 лиц с проблемами в идентификации групповой принадлежности. Генетическое типирование вариантов антигена RhD выполнено 73 индивидуумам.

**Цель исследования** — дать молекулярно-серологическую характеристику слабых вариантов антигена RhD системы Резус.

**Материалы и методы.** Использовали следующие методы: метод определения резус-фенотипа в прямой агглютинации на плоскости с применением Цоликлонов анти-D, анти-C, анти-c, анти-C<sup>v</sup>, анти-E и анти-e; гелевый метод определения резус-фенотипа; методы генетического типирования антигена RhD; методы определения антигена RhD в непрямой пробе Кумбса в классическом варианте и в геле; метод определения антигена RhD в агглютинации в солевой среде.

**Результаты.** Серологическими методами выявлено 73 образца эритроцитов с ослабленным антигеном RhD. Молекулярными методами определены причины ослабления экспрессии антигена: идентифицировано 3 типа слабого антигена RhD, часто встречающихся у россиян (RHD\*D weak type 1–3), и впервые выявлены еще 3 типа — RHD\*D weak type 67, RHD(G255R) и RHD(JVS5-38del4). Дана серологическая характеристика разных типов слабого антигена RhD. Показано, что предположить присутствие вариантных антигенов можно по расхождению результатов в методах прямой агглютинации с Цоликлонами и в геле. Эритроциты со слабыми антигенами RhD можно распознать по ослаблению или отсутствию агглютинации с Цоликлоном анти-D и силе реакции в гелевом методе на 3+...4+.

**Заключение.** Конкретные типы слабого антигена RhD могут быть установлены только при генетическом исследовании. Серологически слабые варианты антигенов могут быть выявлены при использовании моноклональных антител как минимум 2 серий или, что предпочтительнее, применением 2 разных методик.

**Ключевые слова:** ген RHD, генетическое типирование, тип слабого антигена RhD, Цоликлон, непрямая проба Кумбса, реакция агглютинации в солевой среде, гелевый метод

**Для цитирования:** Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С. и др. Выявление распространенных и новых редких типов слабого антигена RhD у больных с заболеваниями системы крови и здоровых лиц. Онкогематология 2019;14(3):52–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-52-59

### Identification of common and new rare types of weak RhD antigen in patients with blood diseases and healthy person

L.L. Golovkina, R.S. Kalandarov, O.S. Pshenichnikova, V.L. Surin, A.G. Stremoukhova, T.D. Pushkina, B.B. Khasigova  
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Background.** Rhesus phenotype has been determined in 404 persons which have problems with blood groups identification. Genetic typing of antigen RhD variants was performed in 73 individuals.

**Objective of the work** was to give molecular and serological characteristics of the antigen RhD weak types.

**Materials and methods.** Method of rhesus phenotype determination in direct agglutination test on plane by using of anti-D, anti-C, anti-c, anti-C<sup>v</sup>, anti-E and anti-e monoclonal antibodies; gel method of rhesus phenotype determination; methods of genetic typing of RhD; methods of antigen RhD determination in the classic indirect antiglobulin test and in the gel indirect antiglobulin test; method of antigen RhD determination in the saline agglutination test.

**Results.** Serological methods identified 73 red blood samples with the weakened expression of RhD antigen. Molecular methods showed the reasons of weakness of antigen expression. Three RHD\*D weak types which are common in Russians (RHD\*D weak type 1–3) were identified and for the first time 3 types were found — RHD\*D weak type 67, RHD(G255R) and RHD(JVS5-38del4). Serological characteristic of RhD weak types was given. It was shown that combined using of monoclonal antibodies in direct agglutination test and in gel is the most effective serological method of the antigen variants detection. Red blood cells with weak RhD antigens can be recognized by weakness or absence of agglutination with monoclonal antibodies on plane if agglutination in gel was 3+– 4+.

**Conclusion.** Concrete weak RhD variants can be determined only by genetic typing. Serologically weak antigen variants can be detected by using of at least two series of monoclonal antibodies or by using of two different methods (it is preferable).

**Key words:** *RHD gene, genetic typing, direct sequencing, weak type RhD antigen, indirect Coombs test, saline agglutination test, gel method*

**For citation:** *Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S. et al. Identification of common and new rare types of weak RhD antigen in patients with blood diseases and healthy person. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):52–9.*

## Введение

В системе Резус различают 2 гена *RHD* и *RHCE*, которые имеют высокую степень гомологии [1]. Ген *RHD* определяет синтез белковой молекулы антигена RhD и его различные (в зависимости от аллели *RHD*) варианты, количество которых уже трудно подсчитать из-за постоянного обновления базы данных вследствие открытия новых аллелей. Причинами формирования аллельных вариантов генов *RHCE* и *RHD* являются единичные или многочисленные мутации в кодирующих областях, сплайсинговые мутации или замещения частей гена *RHCE* на части гена *RHD* и, наоборот, с формированием гибридных генов *RHCE-D-CE* или *RHD-CE-D* [2].

Алгоритм определения присутствия антигенов системы Резус различен для антигена RhD и антигенов RhCcEe, что связано с различной иммуногенностью указанных белков. Выявление антигена RhD происходит в 2 этапа: сначала выполняют методики, основанные на прямой реакции агглютинации эритроцитов с иммуноглобулином (Ig) класса M (полными) анти-D-антителами, а при отрицательном результате выполняют более чувствительные серологические реакции с использованием анти-D-антител класса IgG (неполные антитела).

Классический антиген RhD имеет сложное строение: его структура состоит из 37 составных частей (эпитопов) [3]. В зависимости от количества антигенных детерминант и эпитопов различают 3 основных варианта антигена RhD: слабый – RhD weak (количество антигенных детерминант на эритроците снижено по сравнению с классическим антигеном), парциальный – RhD partial (отсутствие какого-либо эпитопа) и DEL [4, 5].

Первым сообщил о существовании слабых вариантов антигена RhD, обозначенных как Du, F. Stratton в 1946 г. [6]. Термином Du называли антиген RhD, который не выявляли реактивами на основе полных анти-D-антител, но обнаруживали в непрямом антиглобулиновом тесте. Чистых анти-Du-антител не выделено: D-отрицательные больные после переливания им эритроцитов с антигеном Du вырабатывали антитела со специфичностью анти-D, что доказывало существование только количественных различий между антигенами D и Du. Поэтому в 1992 г. антиген Du переименовали в антиген RhD weak (RhD слабый) [7].

В настоящее время описано более 161 типа этого антигена, которые обозначают как D weak type 1–161 или по нуклеотидным заменам в гене (<http://www.rhesusbase.info>) [8]. В большинстве случаев появление

новых фенотипов RhD weak обусловлено генетическими причинами: изменениями нуклеотидных последовательностей или в самом гене *RHD*, или в его ближайшем окружении. Мутационные процессы чаще происходят в виде замены единичных нуклеотидов и возникают в экзонах (смысловые мутации), что приводит к заменам единичных аминокислот во внутриклеточной или трансмембранной частях белка RhD [9, 10].

Все аминокислотные замены у аллелей RHD\*D weak можно объединить в кластеры. Единичные замены аминокислот чаще затрагивают регион между аминокислотами 267 и 397, реже – в позициях 2–13, 149, 179–225 белковой молекулы. В позициях 2–13, 149, 179–225 часто могут происходить и множественные аминокислотные замены [9].

F.F. Wagner и соавт. представили доказательства взаимосвязи смысловых мутаций в гене *RHD* и уменьшения экспрессии антигена RhD вследствие снижения интеграции резусного белка в мембрану эритроцитов [9]. Они доказали большое значение аминокислотных последовательностей в позициях 295–385 для оптимальной интеграции белка RhD в мембрану. Количество встраиваемых в мембрану эритроцита молекул белка RhD зависит от локализации аминокислотных замен в нем: чем ближе к внутриклеточной части молекулы белка RhD происходят аминокислотные замены, тем больше антигенных детерминант формируется на самой мембране.

Способность анти-D-антител связываться с эритроцитами зависит от строения эпитопов и их количества на эритроцитах. Чем больше антигенных детерминант присутствует на эритроците, тем легче их выявлять серологическими методами. В норме в зависимости от гаплотипов эта величина составляет от 13 283 на эритроцитах с фенотипом CcD<sub>2</sub>Ee до 24 509 на эритроцитах с фенотипом CcDEe [11]. Количество детерминант антигена RhD на одном эритроците у людей с D weak варьирует в широких пределах – от 60 до 3800 [12]. Большинство типов RhD weak, ассоциированных с аминокислотными заменами в трансмембранной части белка, расположенной близко к внешней мембране эритроцитов, имеют очень низкую плотность антигенных детерминант – менее 500 на эритроцит. Интерес представляют эритроциты D weak type 7, у которых замененная аминокислота находится глубоко в трансмембранной части 11-й петли белка RhD, т. е. близко к цитоплазме эритроцита: количество антигена RhD составляет 2400 на эритроцит. Плотность эпитопов (антигенных детерминант) RhD на эритроцитах колеблется среди эритроцитов одного

и того же типа D weak [11]. Кроме этого, выявлены связь типов D weak с определенным гаплотипом и постоянство этого феномена [12].

Изучение филогенеза гена *RHD* человека привело к пониманию того, что существует 4 главных кластера гена, отличающихся от обычных аллелей гена *RHD* по дополнительным аминокислотным заменам: DIV, DAU, D weak type 4 и евразийский [13–15]. Аллели гена *RHD* кластеров D weak type 4, DIVa и DAU представлены в гаплотипе с *RHCE\*ce* (фенотип cDe) и встречаются преимущественно у представителей негроидной расы, в то время как гаплотипы *RHCE\*Ce* и *RHCE\*cE* (фенотипы Cde и cDE) ассоциированы с аллелями гена *RHD* евразийского кластера [16] и чаще встречаются у представителей белой расы.

Существуют расовые и популяционные различия в частоте встречаемости типов антигена RhD weak. Антигены RhD weak types 1–3 в 93 % случаев встречаются среди лиц белой расы [9]. Антиген RhD weak type 3 чаще встречается у жителей Загребского региона Хорватии [17], очень редкий RhD weak type 38 (Gly278Asp) – у португальцев [18], RhD weak type 42 – у жителей Квебека, потомков переселившихся в Канаду европейцев [19]. Первые сведения о частоте типов слабого антигена RhD у россиян приведены по результатам генотипирования 63 человек в работе Л.Л. Головкиной и соавт. в 2016 г. [20]. В настоящей работе описаны новые результаты исследования в данном направлении.

**Цель исследования** – описать молекулярно-серовологические свойства разных типов слабого антигена RhD.

### Материалы и методы

Материалом исследования были эритроциты периферической крови 404 лиц и ДНК 73 лиц с ослабленной экспрессией антигена RhD, выявленной при первичном определении в реакции агглютинации на плоскости (метод 1) моноклональными анти-D класса IgM двух серий (ЭРИТРОТЕСТ™-Цоликлон анти-D супер, Гематолог, Россия). С эритроцитами, экспрессия антигена RhD на которых была ослаблена, проводили реакцию солевой агглютинации с теми же полными моноклональными антителами анти-D (ЭРИТРОТЕСТ™-Цоликлон анти-D супер, Гематолог, Россия) двух серий в 96-луночных планшетах (метод 2) и в гелевых ID-картах Diaclon ABO/D+Reverse Grouping с анти-D IgM+IgG антителами (Bio-Rad, Швейцария) (метод 3). Далее выполняли непрямой антиглобулиновый тест с неполными моноклональными антителами анти-D двух серий (ЭРИТРОТЕСТ™-Цоликлон анти-D, Гематолог, Россия) в пробирках (классическая непрямая проба Кумбса – метод 4) и в гелевых ID-картах LISS/Coombs (с антиглобулиновым реактивом, состоящим из смеси кроличьих анти-IgG- и моноклональных анти-C3d-антител, Bio-Rad, Швейцария) (метод 5). Активным компонентом препарата ЭРИТРОТЕСТ™-Цоликлон анти-D была смесь 4

моноклональных антител класса IgG1, направленных к разным эпитопам (6.5, 6.3 и 6.2) антигена D. Антиглобулиновую сыворотку 3 серий (смесь кроличьей антисыворотки против IgG человека и моноклональных анти-C3d-антител, Гематолог, Россия) применяли для выявления фиксированных неполных анти-D-антител на исследуемых и контрольных эритроцитах после проведенной инкубации при постановке классической непрямой пробы Кумбса. Для контрольных исследований использовали стандартные D-положительные и D-отрицательные эритроциты. Во всех методах реакция агглютинации с контрольными D-отрицательными эритроцитами не формировалась. Агглютинация со стандартными D-положительными эритроцитами формировалась: в методах 1 и 4 – со 2–3-й секунды, в методе 2 – до разведения анти-D-моноклональных антител 1:2000–1:4000, в методах 3 и 5 – на 4+.

Геномную ДНК выделяли с помощью реактивов фирмы BAG (Германия) по методике производителя и по стандартной методике депротеинизации фенолом после лизиса протеиназой К. Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре. Одна оптическая единица (OD) соответствовала концентрации ДНК 50 нг/мкл. Чистота ДНК, определяемая по отношению показателей при 260 и 280 нм (OD 260/280), составляла 1,6–1,8, концентрация конечной ДНК – 50–100 нг/мкл.

Метод полимеразной цепной реакции выполняли с праймерами для выявления генотипов системы Резус (RH-TYPE) и 12 типов гена *RHD\*Dweak* (Weak D-TYPE, BAG, Германия). Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий (1 мкг/мл) в TBE-буфере при напряженности электрического поля 10–15 В/см. В лунки геля вносили по 10 мкл амплификационной смеси. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете ( $\lambda = 310$  нм) с помощью трансиллюминатора в виде полос ярко-оранжевого цвета. Наличие полос амплификации внутреннего положительного контроля свидетельствовало о корректности проведенной полимеразной цепной реакции.

Аллельные варианты гена *RHD* устанавливали также методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в фирме Синтол (Россия). Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» (Москва) с помощью набора реактивов ABI PRISM®BigDye™ Terminator v. 3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM 3100Avant (Applied Biosystems, США).

### Результаты

В 2017–2019 гг. (по июнь включительно) определение резус-фенотипа эритроцитов было выполнено у 404 человек, лиц с заболеваниями системы крови и здоровых лиц, у которых были проблемы

в идентификации эритроцитарного фенотипа системы Резус. Ослабление экспрессии антигена RhD выявлено у 73 лиц, которым было проведено генотипирование для идентификации типов антигена RhD weak после получения информированного согласия. Часто встречающиеся типы *RHD\*D weak type 1–3* были определены у 70 лиц (табл. 1). Вариант *RHD\*D weak type 1* во всех случаях ( $n = 18$ ) сочетался с фенотипом CcDwee, вариант *RHD\*D weak type 3* сочетался с тем же фенотипом в подавляющем большинстве случаев – у 42 из 44 лиц, еще у 1 человека определили фенотип CCDwee. Один образец эритроцитов с *RHD\*D weak type 3* имел нехарактерный фенотип ccDwee. Вариант *RHD\*D weak type 2* во всех случаях сочетался с относительно редким фенотипом ccDwEe. Серологические характеристики эритроцитов приведены в табл. 2.

Агглютинация эритроцитов RhD weak type 1 с Цоликлоном анти-D супер класса IgM на плоскости (метод 1) формировалась ко 2–3-й минуте и была мелкой. В реакции солевой агглютинации (метод 2) разведение анти-D IgM-антител колебалось от 1:2 до 1:32. В методе 3 получен положительный результат на 1+...3+. В непрямом антиглобулиновом методе в классической постановке (метод 4) агглютинация эритроцитов появлялась в интервалах на 1–3 мин позже агглютинации эритроцитов с нормальным антигеном RhD, а в гелевых картах (метод 5) сила реакции была на 1+...3+.

Агглютинация эритроцитов RhD weak type 2 с Цоликлоном анти-D класса IgM (метод 1) отсутствовала у всех 8 образцов эритроцитов. В реакции солевой агглютинации (метод 2) положительный результат получен в разведении анти-D IgM-антител от 1:8 до 1:64. В гелевых картах (метод 3) наблюдали реакцию на 1+...2+ в 2 из 8 образцов. Методы, основанные на непрямом антиглобулиновом тесте, были более чувствительны. В непрямой пробе Кумбса в классической постановке (метод 4) агглютинация эритроцитов

появлялась в интервалах на 2–3 мин позже агглютинации эритроцитов с нормальным антигеном RhD, а в гелевых картах (метод 5) сила реакции была на 4+ только у 4 из 8 образцов эритроцитов.

Эритроциты с RhD weak type 3 формировали на плоскости мелкую агглютинацию в основном к 1–3-й минутам (метод 1). В реакции солевой агглютинации разведение анти-D моноклонального реагента колебалось от 1:8 до 1:1024, в гелевых картах сила реакции составляла от 2+ до 4+. Методы с применением неполных анти-D-антител (методы 4 и 5) позволяли выявить присутствие антигена RhD weak во всех образцах эритроцитов, сила реакции в геле составляла от 3+ до 4+.

Были идентифицированы 3 новых аллельных варианта гена *RHD*: Dweak type 67, Dweak type G255R, Dweak type (IVS5-38del4) (см. табл. 1). Эритроциты с антигеном RhD weak type 67 не реагировали с Цоликлоном анти-D супер на плоскости, но взаимодействовали с анти-D в реакции солевой агглютинации в разведении 1:2 (разведение в контроле 1:4000), а также в классической непрямой пробе Кумбса (мелкая агглютинация ко 2-й минуте) и в гелевом методе в ID-картах LISS/Coombs (сила агглютинации 3+) и в картах ID Diaclon (сила агглютинации 1+) (см. табл. 2). Эритроциты, экспрессирующие RhD (G255R), не взаимодействовали с Цоликлоном анти-D супер на плоскости и не реагировали в гелевом методе в картах ID Diaclon, но реагировали с анти-D в реакции агглютинации в солевой среде в разведении 1:2 (разведение в контроле 1:2000), в классической непрямой пробе Кумбса (мелкая агглютинация ко 2-й минуте) и в гелевом методе в ID-картах LISS/Coombs (сила агглютинации 4+), однако показали отрицательный результат в гелевом методе в картах ID Diaclon. Эритроциты, содержащие тип RhD (IVS5-38del4), не реагировали с Цоликлоном анти-D на плоскости и с анти-D в реакции солевой агглютинации (разведение в контроле 1:4000), но показали

Таблица 1. Типы слабых вариантов антигена D

Table 1. Types of D weak antigen variants

Тип RHD*D weak Type of RHD*D weak	Полиморфизм Polymorphism	Фенотип Phenotype	Число обследованных пациентов Number of patients
D weak type 1	c.809T>G p.Val270Gly	CcD <sup>w</sup> ee	18
D weak type 2	1154G>C p.Gly385Ala	ccD <sup>w</sup> Ee	8
D weak type 3	c.8 C>G p.Ser3Cys	CcD <sup>w</sup> ee ccD <sup>w</sup> ee CCD <sup>w</sup> ee	42 1 1
D weak type 67	c.722C>T p.Thr241Ile	ccD <sup>w</sup> Ee	1
D weak type G255R	c.763G>A p.Gly255Arg	CcD <sup>w</sup> ee	1
D weak type JVS5-38del4	c.802-38 del tctc – нет данных c.802-38 del tctc – no data	CcD <sup>w</sup> ee	1

Таблица 2. Серологическая характеристика эритроцитов с разными типами weak D

Table 2. Serological characterization of red blood cells with different types of weak D

№	Тип weak D Type of weak D	Реакция прямой агглютинации с анти-D IgM Direct agglutination reaction with anti-D IgM			Реакция непрямой агглютинации с анти-D IgG Indirect agglutination reaction with anti-D IgG	
		Метод 1 (время появления агглютинации), мин Method 1 (time of agglutination occurrence), minute	Метод 2 (разведение антител) Method 2 (antibodies dilution)	Метод 3 (IgM + IgG) (сила агглютинации) Method 3 (IgM + IgG) (agglutination strength)	Метод 4 (время появления агглютинации), мин Method 4 (time of agglutination occurrence), minute	Метод 5 (сила агглютинации) Method 5 (agglutination strength)
1	D weak type 1	2–3	1:2–1:32	1+...3+	1–3	1+...3+
2	D weak type 2	Отрицательная Negative	1:8–1:64	1+...2+	2–3	4+
3	D weak type 3	1–3	1:8–1:1024	2+...4+	20 с – 2 мин	3+...4+
4	D weak type 67	Отрицательная Negative	1:2	1+	2	3+
5	D weak type RH G255R	Отрицательная Negative	1:2	Отрицательная Negative	2	4+
6	D weak type JVS5	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	Нет данных No data	4	4+

положительный результат в классическом варианте непрямой пробы Кумбса (мелкая агглютинация к 4-й минуте) и в гелевом методе в ID-картах LISS/Coombs (сила агглютинация 4+) (реакцию в гелевом методе в картах ID Diaclon не выполняли).

### Обсуждение

Эритроциты с разными типами антигена RhD weak демонстрируют разнообразие серологических свойств, вплоть до отсутствия реакции агглютинации в методах с применением анти-D-реагентов [21], что доказывает необходимость совершенствования генетического типирования и его широкого внедрения в практическую трансфузиологию в целях профилактики аллоиммунизации реципиентов и развития у них посттрансфузионных осложнений.

Наше исследование продолжает работу по изучению причин ослабления экспрессии антигена RhD у россиян, что позволит при увеличении объема сведений дать иммуногенетическую характеристику российской популяции. По объединенным сведениям представленной и ранее опубликованных [20, 22] работ, можно констатировать выявление у обследованных 136 россиян 9 типов гена *RHD\*D weak*. Чаще всего у обследованных лиц встречались типы *RHD\*D weak type 3* (55,15 %) и *RHD\*D weak type 1* (26,47 %), в том числе в 1 случае *RHD\*D weak type 1.1* (0,735 %). Остальные 7 типов гена *RHD\*D weak* имели следующие частоты: *RHD\*D weak type 2* – 12,5 %, *RHD\*D weak type 15* – 2,21 %, *RHD\*D*

*weak type 4.2 (DAR), type 6, type 67, RHD (G255R), RHD (IVS5-38del4)* – по 0,735 % каждый.

Первое упоминание делеции 4 нуклеотидов – с.802-38delctc – в интроне 5 гена *RHD*, повлекшей формирование фенотипа RhDel с количеством D-детерминант 26 на 1 эритроцит, было описано в публикации Т. Wagner и соавт. как *RHD (IVS5-38delctc)* [23] (по классификации ISBT *RHD\*01N.58*). Для эритроцитов с фенотипом RhDel характерно малое количество антигенных детерминант без утраты каких-либо эпитопов, но иммуногенность для D-отрицательных реципиентов. При исследовании таких эритроцитов серологическими методами присутствие RhD-антигена может быть пропущено, что представляется опасным, поскольку такой донор будет отнесен к D-отрицательному контингенту. В исследованиях Р. L. Mollison и соавт. установлено, что для аллоиммунизации D-отрицательных реципиентов достаточно попадания в их организм всего 30 микролитров D-положительных эритроцитов [24] или суммарно от 10 до 30 тыс. D-детерминант, т.е. значительно меньше, чем на всех эритроцитах с фенотипом RhDel, описанном Т. Wagner и соавт. Фенотип RhDel относят к евразийскому кластеру. В работах I. von Zabern и W.A. Flegel были описаны доноры с делецией IVS5-38del4 в гене *RHD*, но без нарушения экспрессии антигена на эритроцитах, что указывало, по их мнению, на вариант полиморфизма коротких tandemных повторов [25]. В нашем случае антиген RhD

(IVS5-38del4) выявляли только в непрямой пробе Кумбса, что указывало на снижение его экспрессии. Возможно, следует исследовать присутствие парциальных антигенов RhDFR-1 и RhDFR-3, которые тесно связаны с делецией IVS5-38del4 [25].

Мутация *RHD(G255R)* была описана в базе GenBank под номером JQ405074 в 2012 г. с характерной заменой нуклеотидов с.G763A, которая приводила к замене глицина на аргинин в позиции 255 белковой молекулы. Позже эта мутация была описана Y. Fichou и соавт. [26]. Серологическую характеристику эритроцитов донора с этой мутацией описали A. Doescher и соавт. в RhesusBase [8] в том же году: присутствие антигена RhD можно было четко подтвердить в реакции агглютинации с неполными анти-D-антителами – сила реакции колебалась от 2+ до 3+ с моноклональными антителами от разных гибридом, с полными анти-D-антителами сила реакции составила 1+. В нашем наблюдении эритроциты донора не реагировали с Цоликлонами анти-D на плоскости (метод 1), но показали положительный результат с теми же реактивами в реакции солевой агглютинации (за счет увеличения времени инкубации) (метод 2) и в непрямой пробе Кумбса с анти-D IgG-антителами (методы 3 и 4): в классическом варианте исполнения методики время появления агглютинации отставало от положительного контроля на 2 мин, а в гелевом методе в картах LISS/Coombs силу реакции оценивали на 4+.

Формирование гена *RHD\*D weak type 67* связано с заменой с.C722T (GenBank FM201787, 2008), что приводит к появлению аминокислоты изолейцина в позиции 241 белковой молекулы – р.T241I. Аллель относят к евразийскому кластеру D. Серологические свойства антигена не были описаны. В нашем исследовании (см. табл. 2) показано, что указанный антиген можно определить с помощью анти-D IgM-антител в реакции солевой агглютинации, но лучше он выявляется при непрямой пробе Кумбса с анти-D IgG-антителами с помощью гелевой методики: силу агглютинации оценивали на 4+. Таким образом, результаты наших исследований дополняют сведения по серологической характеристике редких аллельных вариантов слабого антигена RhD.

Выявление антигенов RhD weak как у доноров, так и у реципиентов имеет большое значение для профилактики анти-D-аллоиммунизации. При этом наиболее эффективным методом определения типа *RHD\*D weak* является генотипирование. Генотипирование доноров важно для предупреждения аллоиммунизации резус-отрицательных лиц, которым могут быть перелиты эритроциты, содержащие антиген RhD weak. Такой подход позволяет предупредить образование анти-D-антител у 98–99 % пациентов [27]. Доноры, на эритроцитах которых присутствует антиген RhD weak, должны быть отнесены к резус-положительным, и их кровь не должна быть перелита резус-отрицательным пациентам. Для пациентов это имеет значение в контексте тактики переливания эритроцитсодержащих сред. Например, в американской трансфузиологической практике рекомендовано переливание реципиентам с RhD weak type 1–3 эритроцитов от D-положительных доноров для экономии резус-отрицательных эритроцитсодержащих сред. Беременным женщинам с теми же типами слабого антигена RhD не рекомендовано введение антирезусного иммуноглобулина. Американские специалисты по трансфузиологии разработали рекомендации, согласно которым постулируется обязательное проведение генотипирования для выявления гена *RHD\*D weak* и идентификации его типов [28]. Важно идентифицировать присутствие парциальных вариантов антигена RhD у реципиентов, так как они будут вырабатывать антитела к отсутствующим у них эпитопам.

### Заключение

Варианты антигенов RhD могут быть идентифицированы только при молекулярно-генетическом исследовании. Серологически слабые варианты антигенов могут быть выявлены при использовании моноклональных антител как минимум 2 серий или, что предпочтительнее, применением 2 разных методик. Наиболее надежным методом серологического определения слабых антигенов является гелевый метод. Присутствие аллельных вариантов антигенов RhD можно заподозрить по расхождению результатов разных серологических методов исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scott M.L. The complexities of the Rh system. Vox Sang 2004;(suppl. 1):S58–62. DOI: 10.1111/j.1741-6892.2004.00431.x
2. Beckers E.A., Faas B.H., von der Borne A.E. et al. The R0Har Rh:33 phenotype results from substitution of exon 5 of the RHCE gene by corresponding exon of the RHD gene. Br J Haematol 1996;92(3):751–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.382918.x.
3. Scott M. Section 1A. Rh serology. Coordinator's report. Transfus Clin Biol 2002;9(1):23–9. DOI: 10.1016/S1246-7820(01)00211-7.
4. Daniels G. Variants of RhD – current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013;161(4):461–70. DOI: 10.1111/bjh.12275.

5. Kwon D.H., Sandler S.G., Flegel W.A. DEL phenotype. *Immunohematology* 2017;33(3):125–32.
6. Stratton F. A new Rh allelomorph. *Nature* 1946;158:25–6. DOI: 10.1038/158025c0.
7. Agre P.C., Davies D.M., Issit P.D. et al. A proposal to standardize terminology for weak D antigen. *Transfusion* 1992;32(1):86–7. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1992.32192116441.x.
8. Rhesus base website, <http://www.uniulm.de/fwagner/RH/RB>.
9. Wagner F.F., Gassner C., Muller T.H. et al. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood* 1999;93(1):385–93.
10. Avent N.D., Madgett T.E., Lee Z.E. et al. Molecular biology of Rh protein and relevance to molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(13):1–20. DOI: 10.1017/S1462399406010969.
11. Wagner F.F., Frohmajer A., Ladewig B. et al. Weak D alleles express distinct phenotypes. *Blood* 2000;95(8):2699–708. DOI: 10.1016/S0887-7963(01)80057-2.
12. Wagner F.F., Flegel W.A. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. *Blood* 2000;95(12):3662–8. DOI: 10.1016/S0887-7963(01)80058-4.
13. Flegel W.A., Wagner F.F. Molecular genetics of RH. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):109–15.
14. Flegel W.A., von Zabern I., Doescher A. et al. D variants at the RhD vestibule in the weak D type 4 and Eurasian D clusters. *Transfusion* 2009;49(6):1059–69. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02102.x.
15. Wagner F.F., Ladewig B., Angert K.S. et al. The DAU allele cluster of the RHD gene. *Blood* 2002;100(1):306–11. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0320.
16. Wagner T., Kormoczi G.F., Buchta C. et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45(4):520–6. DOI: 10.1111/j.0041-1132.2005.04256.x.
17. Dogic V., Bingulac-Popovic J., Babic I. et al. Distribution of weak D types in Croation population. *Transfus Med* 2011;21(4):278–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2011.01071.x.
18. Rodrigues M.J., Rodrigues F., Tilley L. et al. Several new examples of weak D type 38 in the Portuguese population. *Transfusion* 2006;46(suppl.):141A–2A (abstract). DOI: 10.1111/j.1537-995.2006.01023\_1.x.
19. St-Louis M., Richard M., Cote M. et al. Weak D type 42 cases found in individuals of European descent. *Immunohematology* 2011;27(1):20–4.
20. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Молекулярно-серологические характеристики типов слабого антигена D системы Резус. *Терапевтический архив* 2016;88:78–83. DOI: 10.17116/terarkh201688778-83. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular-serological characteristics of weak D antigen types of Rhesus system. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88:78–83. (In Russ.)].
21. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Случай выявления антигена системы Резус – Dweak 15-го типа. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(4):23–4. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Case of exposure of Rhesus system antigen weak D type 15. *Hematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(4):23–4. (In Russ.)].
22. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Случай выявления антигена weak D type 4.2 (категория DAR) системы Резус. *Онкогематология* 2015;10(3):70–2. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-70-72. [Golovkina L.L., Stremoukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Case of exposure of Rhesus system antigen weak D type 4.2 (category DAR). *Onkoghematologiya = Oncohematology* 2015;10(3):70–2. (In Russ.)].
23. Wagner T., Koermoezi G.F., Buchta G. et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45(4):520–6. DOI: 10.1111/j.0041-1132.2005.04256.x.
24. Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
25. von Zabern I., Flegel W.A. IVS5-38del4 deletion in the RHD gene does not cause a DEL phenotype: relevance for RHD alleles including DFR-3. *Transfusion* 2007;47(8):1552–5. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01353.x.
26. Fichou Y., Le Marechal C., Jamet D. et al. Establishment of a medium-throughput approach for the genotyping of RHD variants and report of nine novel rare alleles. *Transfusion* 2013;53(8):1821–8. DOI: 10.1111/trf.12009.
27. Sandler S.G., Flegel W.A., Westhoff C.M. et al. It's time to phase in RHD genotyping for patients with serologic weak D phenotype. *Transfusion* 2015;55(3):680–9. DOI: 10.1111/trf.12941.
28. *Standards for blood banks and transfusion service*. 29th edn. Ed.: J. Levitt. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks, 2014.

#### Вклад авторов

Л.Л. Головкина: разработка дизайна исследования, интерпретация данных, написание текста статьи;  
 Р.С. Каландаров: написание текста статьи;  
 О.С. Пшеничникова: выполнение прямого секвенирования;  
 В.Л. Сурин: интерпретация данных прямого секвенирования;  
 А.Г. Стремоухова, Б.Б. Хасигова: выполнение серологического раздела работы.  
 Т.Д. Пушкина: выполнение полимеразной цепной реакции с коммерческими праймерами.

#### Authors' contributions

L.L. Golovkina: research design, data interpretation, article writing;  
 R.S. Kalandarov: article writing;  
 O.S. Pshenichnikova: direct sequencing;  
 V.L. Surin: interpretation of direct sequencing data;  
 A.G. Stremoukhova, A.G. Khasigova: serological methods;  
 T.D. Pushkina: polymerase chain reaction with commercial primers.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Л. Головкина/L.L. Golovkina: <https://orcid.org/0000-0002-9423-2640>  
 Р.С. Каландаров/R.S. Kalandarov: <https://orcid.org/0000-0002-7730-8367>  
 О.С. Пшеничникова/O.S. Pshenichnikova: <http://orcid.org/0000-0001-5752-8146>  
 В.Л. Сурин/V.L. Surin: <http://orcid.org/0000-0002-1890-4492>  
 А.Г. Стремоухова/A.G. Stremoukhova: <http://orcid.org/0000-0002-1705-7535>  
 Т.Д. Пушкина/T.D. Pushkina: <http://orcid.org/0000-0002-8801-5578>  
 Б.Б. Хасигова/B.B. Khasigova: <http://orcid.org/0000-0002-3974-2189>

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

## Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

О.Н. Писаревская, А.Н. Котельникова, С.П. Казаков, Н.П. Потехин, О.А. Рукавицын

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

**Контакты:** Ольга Николаевна Писаревская [sefeta@rambler.ru](mailto:sefeta@rambler.ru)

**Введение.** Течение лимфопролиферативных заболеваний, при которых пролиферация злокачественного клона сопровождается секрецией парапротеинов, часто осложняется поражением почек. Возможно поражение почек связано с физико-химическими свойствами моноклональных белков.

**Цель исследования** — определить взаимосвязь между типом моноклонального парапротеина, уровнем его секреции и поражением почек при лимфопролиферативных заболеваниях.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 108 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися парапротеинемией и поражением почек. Возраст пациентов составил 31–86 лет (медиана 62,5 года). У 78 из 108 пациентов диагностировали хроническую болезнь почек (ХБП). Диагностику ХБП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012.

**Результаты.** У пациентов с множественной миеломой ХБП III стадии диагностирована в 28 (35,9 %) случаях, IV стадии — в 14 (17,9 %), V стадии — в 19 (24,4 %). К группе высокого риска развития ХБП относились 10 (9,3 %) из 30 пациентов без ХБП. У 91 пациента диагностировали сопутствующие заболевания, предрасполагающие к развитию поражения почек. В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластомами в сочетании с ХБП абсолютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеинов крови IgGκ и IgGλ, свободных легких цепей (СЛЦ), белка Бенс-Джонса (BJ) в моче. При этом значительно реже встречались пациенты с секрецией парапротеинов IgDλ, IgAλ, IgAκ и IgMκ. Наибольший уровень патологических Ig всех классов и их структурных компонентов и фрагментов наблюдался у пациентов с III стадией ХБП, что характерно и для других лабораторных маркеров при ХБП. Отмечена отрицательная корреляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с СЛЦκ в крови ( $r = -0,21$ ), СКФ с BJκ ( $r = -0,35$ ), СКФ с СЛЦλ в крови ( $r = -0,13$ ), СКФ с BJλ, что говорит о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка BJ.

**Заключение.** У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек с развитием ХБП, в большинстве случаев в крови определялись парапротеины IgGκ, IgGλ, СЛЦκ и СЛЦλ, белок BJ в моче. Значительно реже определялись в сыворотке парапротеины IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ, IgDλ. Наибольший уровень патологических Ig и их структурных компонентов отмечен у пациентов с III стадией ХБП. Связи с количественным уровнем, типом парапротеина и повреждением почек не выявлено. Отмечена роль СЛЦ и белка BJ в развитии нефропатии. Результаты исследования также показывают, что по мере развития заболевания и поражения почек с последующим прогрессированием стадии ХБП у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и протеинемиями отмечается тенденция к временному снижению протеинурии и компенсаторному увеличению количества парапротеинов в крови. Это может рассматриваться как один из компенсаторных патофизиологических механизмов защитной функции почек.

**Ключевые слова:** лимфопролиферативное заболевание, парапротеины, поражение почек

**Для цитирования:** Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П. и др. Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2019;14(3):60–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-60-68

### The role of paraproteins in kidney damage in patients with lymphoproliferative diseases

O.N. Pysarevskaya, A.N. Kotelnikova, S.P. Kazakov, N.P. Potekhin, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

**Background.** The course of lymphoproliferative diseases, in which the proliferation of a malignant clone is accompanied by the secretion of paraproteins, is often complicated by kidney damage. Perhaps kidney damage is associated with the physicochemical properties of monoclonal proteins.

**The objective of the study** was to determine the relationship between the type of monoclonal paraprotein, its level of secretion, and kidney damage in lymphoproliferative diseases

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the data of 108 patients with lymphoproliferative diseases accompanied by paraproteinemia and kidney damage was performed. The age of the patients was 31–86 years (median 62.5 years). 78 out of 108 patients were diagnosed with chronic kidney disease (CKD). CKD was diagnosed in accordance with the clinical guidelines of KDIGO 2012.

**Results.** In patients with multiple myeloma, stage III CKD was diagnosed in 28 (35.9 %) cases, stage IV – in 14 (17.9 %), stage V – in 19 (24.4 %). High risk group for CKD included 10 (9.3 %) of 30 patients without CKD. 91 patients were diagnosed with concomitant diseases predisposing to the development of kidney damage. In the group of patients with paraproteinemic hemoblastosis in combination with CKD, the vast majority were patients with the presence of IgG $\kappa$  and IgG $\lambda$  blood paraproteins, free light chains (FLC), and Bence-Jones protein (BJ) in the urine. At the same time, patients with the secretion of IgD $\lambda$ , IgA $\lambda$ , IgA $\kappa$  and IgM $\kappa$  paraproteins were much less common. The highest level of pathological Ig of all classes and their structural components and fragments was observed in patients with stage III CKD, which is also characteristic of other laboratory markers in CKD. A negative correlation of glomerular filtration rate (GFR) with FLC $\kappa$  in the blood ( $r = -0.21$ ), GFR with BJ $\kappa$  ( $r = -0.35$ ), GFR with FLC $\lambda$  in the blood ( $r = -0.13$ ), GFR c BJ $\lambda$ , which indicates a tendency to damage the kidneys of FLC and protein BJ.

**Conclusion.** In patients with lymphoproliferative diseases accompanied by monoclonal secretion of paraprotein and kidney damage with the development of CKD, in most cases IgG $\kappa$ , IgG $\lambda$ , FLC $\kappa$  and FLC $\lambda$  were determined in the blood, and protein BJ in urine. IgA $\kappa$ , IgA $\lambda$ , IgM $\kappa$ , IgM $\lambda$ , IgD $\lambda$  paraproteins were determined much less frequently in serum. The highest level of pathological Ig and their structural components was observed in patients with stage III CKD. No association with quantitative level, type of paraprotein, and kidney damage was found. The role of FLC and BJ protein in the development of nephropathy is noted. The results of the study also show that with the development of the disease and kidney damage with subsequent progression of the stage of CKD in patients with lymphoproliferative diseases and proteinemia, there is a tendency to a temporary decrease in proteinuria and a compensatory increase in the number of paraproteins in the blood. This can be considered as one of the compensatory pathophysiological mechanisms of the protective function of the kidneys.

**Key words:** lymphoproliferative disease, paraproteins, kidney damage

**For citation:** Pysarevskaya O.N., Kotelnikova A.N., Kazakov S.P. et al. The role of paraproteins in kidney damage in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):60–8.

## Введение

Имеется ряд заболеваний, у которых пролиферация клеток патологического клона сопровождается секрецией патологического иммуноглобулина (Ig) (парапротеина). Эти нозологии, ассоциированные с парапротеинами, можно разделить на 3 основные группы: предзаболевания, наиболее значительную группу онкологических (в основном онкогематологических) заболеваний и неонкологические заболевания.

К предзаболеваниям относятся моноклональная гаммапатия неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), асимптоматическая (тлеющая) миелома. К группе онкологических заболеваний – В-клеточные лимфолифферативные заболевания, которые представляют собой опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции Ig, к ним относятся множественная миелома (ММ), макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмцитома, некоторые неходжкинские лимфомы (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз, лимфома Ходжкина, Т-клеточные лимфомы, болезнь тяжелых цепей). Паранеопластическая нефропатия нередко встречается и при солидных опухолях (рак легких, желудка, почки, тимомы, уrogenитальный рак) [1]. Неонкологические заболевания – амилоидоз, болезнь Кастлемана, парапротеинемическая полинейропатия, РОEMS-синдром, криоглобулинемия с продукцией моноклонального ревматоидного фактора, холодовая гемолитическая анемия (моноклональная), микседематозный лишай (склеромикседема), аутоиммунный тиреозит

Хашимото и др. Часто лимфолифферативные заболевания с секрецией парапротеинов протекают с поражением почек.

Поражение почек может быть осложнением ранее диагностированного В-клеточного заболевания или его первым проявлением.

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие патологические Ig разных классов и/или их структурные компоненты – свободные легкие цепи (СЛЦ) [2, 3]. ММ составляет 1,3 % всех злокачественных новообразований и 15 % гематологических злокачественных опухолей [4]. У большинства больных ММ появляется парапротеин – моноклональный белок, который можно обнаружить в сыворотке крови, или его фрагменты – СЛЦ, которые можно определить в сыворотке крови и моче. Уровень общего белка сыворотки, как правило, повышен, а при электрофорезе в зоне глобулинов образуется острый пик, называемый М-градиентом [5].

Повреждение почек – распространенное осложнение ММ. Почечная недостаточность развивается у 20–40 % пациентов с ММ и является прогностически неблагоприятным фактором, расценивается как 2-я по частоте причина смерти больных после инфекционных осложнений [6].

В структуре поражения почек при ММ миеломная нефропатия составляет 60–80 %. В патогенезе миеломной нефропатии имеют значение высокая концентрация СЛЦ в сыворотке крови и экскреция их в просвет почечных канальцев [7]. Риск развития миеломной нефропатии высок при концентрации моноклональных СЛЦ в сыворотке более 500–1000 мг/л, количестве

белка Бенс-Джонса (BJ) в моче  $>2$  г/сут [3]. Клинически миеломная нефропатия чаще всего проявляется протеинурией, почечной недостаточностью, реже – нефротическим синдромом, гематурией. Развитию почечной недостаточности предшествует более или менее длительная протеинурия с наличием белка BJ. Выявление даже следовой секреции белка BJ играет важную роль в правильной диагностике и своевременном выявлении осложнений заболевания, в частности болезней отложения моноклональных СЛЦ и AL-амилоидоза. Генез этих осложнений обусловлен образованием депозитов моноклональных СЛЦ. Морфологические изменения гетерогенны. Миеломная цилиндр-нефропатия (cast-нефропатия, миеломная почка) встречается в 80 % случаев, AL-амилоидоз – в 10–20 %, болезнь депозитов легких цепей диагностируют у 5–10 % больных. Возможны редкие варианты: парапротеинассоциированный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмноклеточная инфильтрация [4]. Вариант поражения почек определяется физико-химическими характеристиками моноклональных белков. При большой массе опухоли происходит секреция значительного количества моноклональных Ig или их фрагментов (СЛЦ), при заболеваниях с низкой пролиферативной активностью и низкой степенью злокачественности патогенность моноклональных белков определяется не их количеством, а структурными особенностями [8].

За несколько лет до развития MM практически у всех пациентов выявляется MGUS [9, 10]. Термин «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» введен R. Kyle в 1978 г. [11] для обозначения состояния, характеризующегося наличием в сыворотке крови небольшого количества M-протеина, которое, долгое время оставаясь у части больных доброкачественным, является предстадией MM и других лимфолиферативных заболеваний [12]. O. Landgren и соавт. провели проспективное исследование, сформировав группу из 71 пациента с развившейся MM, включенных в US PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian). В промежутке 2,0–9,8 года до развития MM были получены образцы сыворотки, их исследовали на наличие M-градиента (электрофорез/иммунофиксация) и СЛЦк/л. MGUS выявлялась в 100 % (87,2–100 %), 98,3 % (90,8–100 %), 97,9 % (88,9–100 %), 94,6 % (81,8–99,3 %), 100 % (86,3–100 %), 93,3 % (68,1–99,8 %) и 82,4 % (56,6–96,2 %) случаев за 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8+ лет до установления диагноза MM соответственно [9].

Изучение поражения почек при MGUS привело к выделению отдельной группы почечной патологии, для того чтобы подчеркнуть патогенетическую роль парапротеинемии и вывести ряд состояний из разряда «доброкачественной» MGUS. В 2012 г. N. Leung и соавт. выделили пациентов с MGUS, у которых повреждение почек M-компонентом привело к почечной недостаточности, был введен термин

«моноклональная гаммапатия почечного значения» (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS). Выделение отдельной группы почечной патологии позволяет определить причинно-следственные связи малых B-клонов с поражениями почек, главным образом за счет секретируемых этими клонами Ig или их фрагментов, и без непосредственной связи с пролиферацией B-клеток [13].

Поражение почек при лимфомах встречается реже, чем при MM, частота достоверно неизвестна [14]. При неходжкинских лимфомах поражение почек обнаруживается в основном при прогрессировании или рецидиве заболевания. Наиболее часто (40 %) вовлечение почек определяется при хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов, несколько реже (20 %) – при неходжкинских лимфомах (диффузной B-крупноклеточной лимфоме и NK/T-клеточной лимфоме) [15]. Морфологически выявляются лимфоидная инфильтрация, гломерулосклероз, AL-амилоидоз, тромботическая микроангиопатия. Не исключается роль парапротеина, СЛЦ, криоглобулинов в генезе нефропатии при лимфомах [16]. Реже в результате аутоиммунного поражения при злокачественных лимфомах возможно развитие гломерулонефрита без парапротеинемии и криоглобулинемии [17].

Какой тип парапротеина, какое его количество и в течение какого времени приводит к развитию повреждения почек у пациентов с MM, парапротеинемическими гемобластомами и другими лимфолиферативными заболеваниями с секрецией парапротеина, до конца не ясно.

**Цель исследования** – определить взаимосвязь между моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек при MM и других лимфолиферативных заболеваний. Выяснить имеют ли значение уровень секреции и тип парапротеина в развитии почечной патологии.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 108 пациентов (81 мужчины, 27 женщин) в возрасте 31–86 лет (медиана – 62,5 года), пролеченных в условиях гематологического центра и отделения гемодиализа ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. В исследование были включены пациенты с лимфолиферативными заболеваниями, сопровождающимися парапротеинемией, также у них были выявлены повреждения почек (морфологическая верификация – 3 пациента), у 78 обнаружена нефропатия, диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП). Группу сравнения составили 30 пациентов без повреждения почек.

Диагностику ХБП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [18]. Из 108 пациентов

**Таблица 1.** Основные демографические характеристики пациентов ( $n = 108$ )

**Table 1.** The main demographic characteristics of patients ( $n = 108$ )

Характеристика Parameter	$n$	%
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%):		
мужской male	81	75
женский female	27	25
Возраст, лет: Age, years:		
<65	61	56,5
65–69	21	19,4
≥70	26	24,1

91 (84,3 %) – с ММ, 2 (1,9 %) – с солитарной плазмцитомой, 3 (2,8 %) – с лимфоплазмцитарной лимфомой, 2 (1,9 %) – с плазмклеточным лейкозом, 6 (5,6 %) – с макроглобулинемией Вальденстрема, 1 (0,9 %) – с хроническим лимфолейкозом, 1 (0,9 %) – с Т-клеточной лимфомой, 1 (0,9 %) – с фолликулярной лимфомой, 1 (0,9 %) – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Пациенты с ММ распределены по стадиям ISS и D&S. Стадию по ISS определяли у 89 пациентов, из них I стадия отмечена у 11 (12,4 %), II стадия – у 16 (18,0 %), III стадия – у 62 (69,7 %) пациентов. Из 92 пациентов стадия IA по D&S была у 2 (12,4 %) пациентов, стадия ПА – у 16 (17,4 %), стадия ПВ – у 9 (9,8 %), ПИА – у 27 (29,3 %), ППВ – у 38 (41,3 %). Из 6 пациентов с неходжкинскими лимфомами стадия IA отмечена у 2 (33,3 %) больных, стадия ПИА – у 1 (16,7 %), IVB стадия – у 3 (50,0 %). У 1 пациента с хроническим лимфолейкозом диагностирована стадия С по классификации Binet.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Анализировали временные параметры, под точкой отсчета понимали начало терапии в условиях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Значимость различий между группами по частоте достижения объективного ответа выполнена с помощью непараметрического  $\chi^2$ -критерия.

### Результаты

В исследовании оценивали общий соматический статус, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунохимический анализ крови и мочи, хромосомные aberrации и мутационный статус, результаты морфологического и цитогенетического исследований костного мозга, данные лучевых методов исследований.

**Таблица 2.** Характеристика хромосомных aberrаций и мутационного статуса

**Table 2.** Chromosomal aberrations and mutational status

Характеристика Parameter	$n$	%
IGH мутационный статус ( $n = 16$ ): IGH mutational status ( $n = 16$ )		
мутированный mutated	8	50,0
немутированный non-mutated	8	50,0
Хромосомные aberrации FISH ( $n = 13$ ): Chromosomal aberrations by FISH ( $n = 13$ )		
del17p (p53)	1	7,7
моносомия хромосомы 13 chromosome 13 monosomy	3	23,1
трисомия хромосомы 17 chromosome 17 trisomy	1	7,7
del (13q14.3)	8	61,5

**Примечание.** FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация.  
*Note.* FISH – fluorescence *in situ* hybridization.

Общий соматический статус оценивали по шкале ECOG. Из 108 пациентов ECOG 2 имели 45 (41,7 %), ECOG 3 – 41 (38,0 %), ECOG 4 – 7 (38,0 %) больных. Очаги деструкции в костях выявлены у 82 (75,9 %) пациентов, мягкотканый компонент зафиксирован у 42 (38,9 %) больных. У 20 (18,5 %) определялась гепатомегалия, у 9 (8,3 %) – спленомегалия. Из 30 пациентов без ХБП 10 (9,3 %) относились к группе высокого риска развития ХБП. ХБП III стадии диагностирована у 28 (35,9 %) пациентов, IV стадии – у 14 (17,9 %), V стадии – у 19 (24,4 %). Стерильная пункция выполнена 100 пациентам, у 69 (69 %) из них плазматических клеток в костном мозге обнаружено >10 %. За время наблюдения умерли 19 больных. Цитогенетическое исследование выполнено 16 больным. Неблагоприятные хромосомные aberrации выявлены у половины пациентов, которым было проведено FISH-исследование (флуоресцентная *in situ* гибридизация). У 8 (61,5 %) пациентов обнаружена del (13q), у 1 (7,7 %) – del (17p), у 1 (7,7 %) – трисомия хромосомы 17, у 3 (23,1 %) – моносомия хромосомы 13 (табл. 2).

У 91 пациента диагностированы сопутствующие заболевания, которые явились предрасполагающими факторами к развитию поражения почек (табл. 3).

Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофту–Голту у 108 пациентов составила 39,0 мл/мин (интерквартильный размах 4,4–182,4 мл/мин). У 61 (56,5 %) пациента СКФ была менее 60 мл/мин (табл. 4).

Уровень лактатдегидрогеназы измеряли у 107 пациентов, медиана составила 387 МЕ/л, интерквартильный размах – 138–3516 МЕ/л. Уровень лактатдегидрогеназы >450 МЕ/л зарегистрирован у 40 (37,4 %) больных. У 99 пациентов определен уровень

Таблица 3. Сопутствующие заболевания (n = 91)

Table 3. Concomitant diseases (n = 91)

Заболевание Disease	n	%
Кисты почек Kidney cysts	24	26,4
Рак левой почки, T2N0M0 Left kidney cancer, T2N0M0	1	1,1
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	11	12,1
Мочекаменная болезнь Urolithiasis	14	15,4
Удвоение почек Duplex kidney	2	2,2
Нефроптоз Nephroptosis	2	2,2
Липома правой почки Right kidney lipoma	1	1,1
Сахарный диабет Diabetes mellitus	17	18,7
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	68	74,7
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	53	58,2

Таблица 4. Показатели скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту–Голту (n = 108)

Table 4. Cockcroft–Gault glomerular filtration rates (n = 108)

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	n	%
<60	61	56,5
≥60	47	43,5

β2-микроглобулина, медиана – 6,18 мг/л, интерквартильный размах – 1,9–72,8 мг/л. Уровень β2-микроглобулина ≥3,5 мг/л, но <5,5 мг/л отмечен у 22 (22,2 %) пациентов; ≥5,5 мг/л – у 56 (56,6 %). Общий белок в крови определяли у 108 пациентов, медиана уровня составила 79,5 г/л, интерквартильный размах – 45–160 г/л. Уровень общего белка >90 г/л зафиксирован у 40 (37 %) пациентов. Уровень альбумина определяли у 107 пациентов, медиана – 46,7 г/л, интерквартильный размах – 23–70,4 г/л. Уровень альбумина ≤35 г/л отмечен у 25 (23,4 %) больных. Уровень С-реактивного белка измеряли у 78 пациентов, медиана – 7,7 мг/л, интерквартильный размах – 0,4–113 мг/л. Уровень креатинина составил 37–1936 мкмоль/л, медиана – 125,5 мкмоль/л. Уровень креатинина ≥177 мкмоль/л имели 35 (32,4 %) пациентов. Уровень калия определяли у 85 пациентов, ме-

диана – 4,5 ммоль/л, интерквартильный размах – 2,4–6,9 ммоль/л. Уровень калия 3,5–5,4 ммоль/л зафиксирован у 70 (82,4 %) пациентов, >5,4 ммоль/л – у 13 (15,3 %). Уровень кальция определяли у 100 больных, медиана – 2,3 ммоль/л, интерквартильный размах составил 1,0–3,3 ммоль/л. Уровень кальция >2,5 ммоль/л наблюдался у 20 (20 %) пациентов (табл. 5).

Уровень белка в моче составил 0–27,3 г/л. Протеинурия ≥0,1 г/л наблюдалась у 85 (78,7 %) пациентов. Относительная плотность мочи: медиана – 1,015, интерквартильный размах – 1,003–1,030. Относительная плотность <1,010 зафиксирована у 18 (16,7 %) пациентов, >1,025 – у 2 (1,9 %). Лейкоциты в моче >5 в поле зрения зафиксированы у 30 (27,8 %) пациентов, эритроцитурия >2 в поле зрения – у 26 (24,1 %) пациентов. Цилиндры в моче наблюдались у 19 (17,6 %) больных; соли в моче – у 11 (10,2 %), из них у 6 (46,2 %) пациентов были ураты, у 4 (30,8 %) – оксалаты, у 3 (23,1 %) – фосфаты. Медиана уровня гемоглобина у 108 пациентов составила 98 г/л, интерквартильный размах – 40–186 г/л. Уровень гемоглобина <100 г/л определялся у 55 (50,9 %) пациентов. Уровень тромбоцитов <100 × 10<sup>9</sup>/л определяли у 10 (9,3 %) пациентов, медиана – 186,5 × 10<sup>9</sup>/л, интерквартильный размах – 19–480 × 10<sup>9</sup>/л. Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену измеряли у 75 пациентов, >20 мм/ч она отмечена у 67 (89,3 %) пациентов.

У пациентов с ХБП определялись в крови моноклональные секреты:

- IgGκ – у 25 пациентов (среднее арифметическое (M) 37,2 г/л, стандартное отклонение (σ) ± 26,7 г/л, медиана 40,3 г/л, межквартильный размах 16,3–53,1 г/л);

Таблица 5. Показатели биохимического и иммунохимического анализов сыворотки крови (n = 108)

Table 5. Serum biochemical and immunochemical analyzes (n = 108)

Показатель Parameter	n	%
Уровень лактатдегидрогеназы (n = 107), МЕ/л: Lactate dehydrogenase level (n = 107), IU/L:		
≤450	67	62,6
>450	40	37,4
Уровень β2-микроглобулина (n = 99), мг/л: β2-microglobulin level (n = 99), mg/L:		
<3,5	21	21,2
≥3,5, но <5,5	22	22,2
≥5,5	56	56,6
Уровень альбумина (n = 107), г/л: Albumin level (n = 107), g/L:		
≤35	25	23,4
>35	82	76,6

- IgG $\lambda$  – у 18 пациентов (M 25,8 г/л,  $\sigma \pm 22,1$  г/л, медиана 18,8 г/л, межквартильный размах 10,2–38,7 г/л);
- IgA $\kappa$  – у 7 пациентов (M 31,7 г/л,  $\sigma \pm 15$  г/л, медиана 26,6 г/л, межквартильный размах 18,6–46,7 г/л);
- IgA $\lambda$  – у 5 пациентов (M 28,2 г/л,  $\sigma \pm 18,4$  г/л, медиана 22,8 г/л, межквартильный размах 17,1–45,2 г/л);
- IgM $\kappa$  – у 2 пациентов (M 32,1 г/л,  $\sigma \pm 18,5$  г/л, медиана 32,1 г/л, межквартильный размах 19–45,1 г/л);
- IgM $\lambda$  – у 2 пациентов (M 15,5 г/л,  $\sigma \pm 2,8$  г/л, медиана 15,5 г/л, межквартильный размах 13,5–17,5 г/л);
- IgD $\lambda$  – у 5 пациентов (M 5,4 г/л,  $\sigma \pm 8,8$  г/л, медиана 0 г/л, межквартильный размах 0–6,6 г/л);
- ВJ $\kappa$  – у 12 пациентов (M 2,0 г/л,  $\sigma \pm 3,1$  г/л, медиана 1,3 г/л, межквартильный размах 0,1–2,6 г/л);
- ВJ $\lambda$  – у 10 пациентов (M 3,8 г/л,  $\sigma \pm 2,7$  г/л, медиана 4,2 г/л, межквартильный размах 1,4–5,1 г/л).
- СЛЦ $\kappa$  – у 21 пациента (M 2819,6 мг/л,  $\sigma \pm 6920,4$  мг/л, медиана 137 мг/л, межквартильный размах 16,6–2003 мг/л);
- СЛЦ $\lambda$  – у 22 пациентов (M 2005,7 мг/л,  $\sigma \pm 3896,4$  мг/л, медиана 435,5 мг/л, межквартильный размах 9,6–1640 мг/л);
- соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  – у 13 пациентов (M 11,0 мг/л,  $\sigma \pm 19,3$  мг/л, медиана 1,6 мг/л, межквартильный размах 0,2–6,8 мг/л).

У 36 пациентов с ХБП в моче определялся белок ВJ (M 58,3 мг/л,  $\sigma \pm 25,1$  мг/л, медиана 61,7 мг/л, межквартильный размах 43,0–83,9 мг/л).

У пациентов без ХБП определялись в крови моноклональные секрети:

- IgG $\kappa$  – у 8 пациентов (M 43,9 г/л,  $\sigma \pm 20,1$  г/л, медиана 48,2 г/л, межквартильный размах 33,5–58,1 г/л);
- IgG $\lambda$  – у 8 пациентов (M 15,4 г/л,  $\sigma \pm 14,5$  г/л, медиана 11,4 г/л, межквартильный размах 4,5–24,6 г/л);
- IgA $\kappa$  – у 5 пациентов (M 44,0 г/л,  $\sigma \pm 19,5$  г/л, медиана 52,4 г/л, межквартильный размах 46,0–54,8 г/л);
- IgA $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 18,1 г/л;
- IgM $\kappa$  – у 1 пациента с секретией 10,4 г/л;
- IgM $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 38,4 г/л;
- IgD $\lambda$  – у 1 пациента со следовой секретией парапротеина;
- ВJ $\kappa$  – у 5 пациентов (M 0,4 г/л,  $\sigma \pm 0,5$  г/л, медиана 0,2 г/л, межквартильный размах 0,2–0,5 г/л);
- ВJ $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 0,7 г/л;
- СЛЦ $\kappa$  – у 11 пациентов (M 6634,9 мг/л,  $\sigma \pm 20283$  мг/л, медиана 69,5 мг/л, межквартильный размах 2,0–1308 мг/л);

- СЛЦ $\lambda$  – у 11 пациентов (M 1074,4 мг/л,  $\sigma \pm 2060$  мг/л, медиана 20,7 мг/л, межквартильный размах 9,0–2000 мг/л);
- соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  – у 8 пациентов (M 21,6 мг/л,  $\sigma \pm 52,0$  мг/л, медиана 2,0 мг/л, межквартильный размах 0,7–8,9 мг/л).

У 5 пациентов без ХБП в моче определялся белок ВJ (M 56,8 г/л,  $\sigma \pm 20,1$  г/л, медиана 45,2 г/л, межквартильный размах 41,9–68,8 г/л).

В моче у 1 пациента определялись СЛЦ, в связи с чем данные по экскреции СЛЦ с мочой не представлены. В табл. 6 отражены фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, отражены те показатели, у которых отмечена взаимосвязь.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с наличием белка ВJ $\kappa$  составило 16,7 и 14,1 % соответственно ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,7$ ), что статистически незначимо; с наличием белка ВJ $\lambda$  – 3,3 и 12,8 % ( $\chi^2 = 2,5$ ;  $p = 0,1$ ), что статистически незначимо, но есть тенденция к повреждающему воздействию на почки; с наличием белка ВJ в моче – 16,7 и 46,2 % ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ), что статистически значимо. Таким образом, можно сделать вывод о том, что выделение белка ВJ с мочой является диагностическим и прогностическим критерием при повреждении почек.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секретией моноклонального парапротеина, представленного IgG $\kappa$ , составило 26,7 и 30,8 % соответственно ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ), с секретией моноклонального парапротеина IgG $\lambda$  – 26,7 и 23,1 % ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ), что статистически незначимо.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секретией парапротеина IgA $\kappa$  – 16,7 и 9,0 % соответственно ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $p = 0,25$ ), IgA $\lambda$  – 3,3 и 6,4 % ( $\chi^2 = 0,4$ ;  $p = 0,5$ ), что статистически незначимо.

Моноклональные парапротеины, представленные IgD $\lambda$ , IgM $\kappa$  и IgM $\lambda$ , встречались у небольшого числа пациентов: IgD $\lambda$  – у 5 (интерквартильный размах от 20,3 г/л до следового количества); IgD $\kappa$  – ни у одного; IgM $\kappa$  – у 3 (интерквартильный размах 45–10,4 г/л); IgM $\lambda$  – у 3 (интерквартильный размах 38,4–13,5 г/л).

Пациенты без ХБП и с ХБП с секретией СЛЦ $\lambda$  составили 36,7 и 28,2 % соответственно ( $\chi^2 = 0,7$ ;  $p = 0,4$ ), с секретией СЛЦ $\kappa$  – 36,7 и 26,9 % ( $\chi^2 = 0,98$ ;  $p = 0,32$ ), т. е. статистической значимости не выявлено. Соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  в группах пациентов без ХБП и с ХБП – 26,7 и 16,7 % соответственно ( $\chi^2 = 1,38$ ;  $p = 0,23$ ), что статистически незначимо.

Для проверки нашей гипотезы о роли парапротеинов в развитии нефропатии использовали  $\chi^2$ -критерий, сравнительный анализ процента пациентов в 2 подгруппах (с ХБП, без ХБП), у которых выявляли определенный тип парапротеина. При оценке связи парапротеинов и СЛЦ с развитием ХБП ( $p > 0,05$ ) статистически значимых различий между 2 группами пациентов не выявлено, отсутствует достоверная

Таблица 6. Фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями  
Table 6. Phenotypic features of monoclonal paraproteins in patients with lymphoproliferative diseases

Наличие хронической болезни почек Chronic kidney disease	ВЖк			ВЛ			IgGк			IgAк			СЛЦк FLCк		
	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n
Есть Yes	0,4 ± 0,5	0,2 (0,2–0,5)	5	0,7 ± 0	0,7 (0,7–0,7)	1	43,9 ± 20,1	48,2 (33,5–58,1)	8	44,0 ± 19,5	52,4 (46,0–54,8)	5	6634,9 ± 20283	69,5 (2,0–1308)	11
Нет No	2,0 ± 3,1	1,3 (0,1–2,6)	12	3,8 ± 2,7	4,2 (1,4–5,1)	10	37,2 ± 26,7	40,3 (16,3–53,1)	25	31,7 ± 15,0	26,6 (18,6–46,7)	7	2819,6 ± 6920,4	137 (16,6–2003)	21
Всего Total	1,6 ± 2,7	0,5 (0,1–1,4)	17	3,5 ± 2,7	4,0 (0,7–5,1)	11	38,8 ± 25,1	41,1 (16,5–53,1)	33	36,8 ± 17,4	46,3 (20,5–50,3)	12	4131,1 ± 12922,8	92,6 (15,9–1655,5)	32

Примечание. СЛЦ — свободные легкие цепи; М — среднее арифметическое; σ — стандартное отклонение; Me — медиана; Q25–Q75 — межквартильный размах.  
Note. FLC — free light chains; M — arithmetic mean; σ — standard deviation; Me — median; Q25–Q75 — Interquartile range.

Таблица 7. Коэффициент корреляции для пациентов с хронической болезнью почек  
Table 7. Correlation coefficient for patients with chronic kidney disease

	IgGк	IgDλ	IgGλ	ВЛ	IgAк	Igλ	ВЖк	СЛЦλ FLCλ	СЛЦк/λ FLCк/λ	СЛЦк FLCк	ВJ
Скорость клубочковой фильтрации Glomerular filtration rate	0,25	0,03	-0,17	-0,31	0,32	0,42	-0,35	0,08	-0,21	-0,07	
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	-0,17	-0,13	0,21	0,3	-0,36	0,13	0,22	-0,06	0,15	0,06	

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

взаимосвязь поражения почек и типа парапротеина. При сравнении в 2 группах (с ХБП, без ХБП), у которых выявили определенный тип парапротеина, использовали непараметрический статистический критерий Манна–Уитни (U-test), при этом статистически значимых различий не получено.

Для оценки статистической взаимосвязи между типом парапротеина, СЛЦ и наличием ХБП использовали метод корреляционного анализа Спирмена (табл. 7).

Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови ( $r = -0,21$ ), СКФ с СЛЦ в моче ( $r = -0,13$ ), а также СКФ с белком ВК ( $r = -0,35$ ), СКФ с белком ВЛ ( $r = -0,31$ ), что может свидетельствовать о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВЛ. Также отмечена отрицательная корреляция секреции моноклонального парапротеина, представленного IgАк, в крови с ХБП ( $r = -0,36$ ), что может свидетельствовать об отсутствии взаимосвязи между количеством парапротеина класса IgАк и развитием повреждения почечных структур у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Коэффициент корреляций между парапротеином IgGк и СКФ составил  $r = 0,25$ , что говорит о меньшем влиянии IgGк на снижение СКФ.

### Обсуждение

В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластомами в сочетании с ХБП абсолютное большинство составили больные с наличием парапротеина крови IgGк и IgGλ, СЛЦ, белка ВЛ в моче. При этом значительно реже встречались пациенты с секрецией парапротеинов IgDλ, IgAλ, IgАк и IgMк. Наибольший

уровень патологических Ig всех классов и их структурных компонентов и фрагментов наблюдался у пациентов с III стадией ХБП, что характерно и для других лабораторных маркеров при ХБП [19–21]. Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови, СКФ с белком ВЛ, что свидетельствует о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВЛ. Проведенный корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между типом парапротеина и уровнем его секреции в крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования показывают, что по мере развития заболевания и поражения почек с последующим прогрессированием стадии ХБП у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и протеинемиями отмечается тенденция к временному снижению протеинурии и компенсаторному увеличению количества парапротеинов в крови. Это может рассматриваться как один из компенсаторных патофизиологических механизмов защитной функции почек. В исследовании также обнаружено отсутствие взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального компонента, его клональности (моноклонального, олигоклонального) в соответствии с выявленным фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и повреждением почек при парапротеинемических гемобластомах. Однако можно отметить, что есть некоторая взаимосвязь между белками ВЛ, СЛЦ и их повреждающим действием на почки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Поражение почек при злокачественных новообразованиях. Клиницист 2014;(2):7–16. [Kolina I.B., Bobkova I.N. Renal damage with malignant neoplasms. Klinitsist = Clinician 2014;(2):7–16. (In Russ.)].
2. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 784 с. [Rukavitsin O.A. Hematology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 784 p. (In Russ.)].
3. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению миеломной нефропатии. 2014. С. 5. [Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Biryukova L.S. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloma nephropathy. 2014. P. 5. (In Russ.)].
4. Jagannath S., Richardson P.G., Munshi N.C. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Physicians Practice 2016;1–21. Available at: <http://www.physicianspractice.com>.
5. Хоффбранд В., Петтит Дж. Гематология. Атлас-справочник. М.: Практика, 2007. 274 с. [Hoffbrand V., Pettit J. Color Atlas of Clinical Hematology. Moscow: Praktika, 2007. 274 p. (In Russ.)].
6. Heher E.C., Rennke H.G., Laubach J.P., Richardson P.G. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Nephrol 2013;8(11):2007–17. DOI: 10.2215/CJN.12231212.
7. Leung N., Nasr S. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21(1):36–47. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
8. Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Renal consequences of lymphoproliferative disorders and monoclonal gammopathy. Urol Nephrol Open Access J 2015;2(4):00047. DOI: 10.15406/unoaj.2015.02.00047.
9. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009;113(22):5412–7. DOI: 10.1182/blood-2008-12-194241.
10. Weiss B.M., Abadie J., Verna P. et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood 2009;113(22):5418–22. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195008.
11. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814–26.
12. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Клиническая медицина 2016;94(12):892–901. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/10023-2149-2016-94-12-892-901>. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: clinical forms, development mechanisms, treatment approaches.

- Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2016;94(12):892–901. (In Russ.)].
13. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5.
  14. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3<sup>rd</sup> ed., Revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.)].
  15. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):898–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
  16. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях. *Онкогематология* 2017;12(1):44–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Varshavsky V.A. et al. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):44–54. (In Russ.)].
  17. Lien Y.H., Lai L.W. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrology* 2011;7(2):85–95. DOI: 10.1038/nrne-ph.2010.171.
  18. Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol 3, issue 1. 2013. Available at: <http://www.kidney-international.org/>.
  19. Шилов Е.М., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. М., 2012. С. 9. [Shilov E.M., Shvetsov M.Yu. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Physician guideline. Moscow, 2012. P. 9. (In Russ.)].
  20. Kazakov S.P., Skvortsov S.V., Zukova E.E. et al. Prognostic value of homocysteine in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(Special Suppl):1347.
  21. Жукова Э.Э., Скворцов С.В., Казаков С.П. и др. Взаимотношение показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови и мочи у больных с хронической болезнью почек. *Лабораторная служба* 2017;6(3):162–3. [Zhukova E.E., Skvortsov S.V., Kazakov S.P. et al. The relationship between serum and urine homocysteine levels in patients with chronic kidney disease. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2017;6(3):162–3. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

О.Н. Писаревская, А.Н. Котельникова: сбор и анализ материала;  
С.П. Казаков, Н.П. Потехин, О.А. Рукавицын: анализ материала, редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

O.N. Pysarevskaya, A.N. Kotelnikova: material collection and analysis;  
S.P. Kazakov, N.P. Potekhin, O.A. Rukavitsyn: material analysis, article editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

О.Н. Писаревская/O.N. Pysarevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>  
А.Н. Котельникова/A.N. Kotelnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6708-0717>  
С.П. Казаков/S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>  
О.А. Рукавицын/O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

# Особенности цитогенетической диагностики синхронно протекающих хронического лимфолейкоза и миелодиспластического синдрома: описание клинического случая

М.А. Кислицына, Т.Н. Обухова, А.В. Кохно, Л.А. Гребенюк, А.В. Лучкин, Л.А. Кузьмина, В.Н. Двирнык, А.М. Ковригина, И.В. Гальцева, Б.В. Бидерман, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;  
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

**Контакты:** Мария Анатольевна Кислицына [makislitsyna@gmail.com](mailto:makislitsyna@gmail.com)

При хроническом лимфолейкозе значительно увеличен риск развития вторых опухолей, в том числе опухолевых заболеваний системы крови, с которыми чаще всего связывают применение аналогов пуриновых нуклеозидов и алкилирующих препаратов в терапии хронического лимфолейкоза. Сочетанное выявление данного заболевания и различных гематологических опухолей – редкое событие в гематологической практике. Применение цитогенетического метода исследования позволяет не только дифференцировать 2 опухоли, но и подтвердить различие генетических нарушений в разных клонах и на разных уровнях дифференцировки клеток.

В настоящей статье представлен клинический случай синхронного течения хронического лимфолейкоза и миелодиспластического синдрома с 2 клонами с различными цитогенетическими аномалиями – частичной трисомией хромосомы 12 и делецией длинного плеча хромосомы 5, сформированными на разных уровнях дифференцировки клеток.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, миелодиспластический синдром, цитогенетическое исследование, делеция 5q, частичная трисомия 12, синхронные опухоли

**Для цитирования:** Кислицына М.А., Обухова Т.Н., Кохно А.В. и др. Особенности цитогенетической диагностики синхронно протекающих хронического лимфолейкоза и миелодиспластического синдрома: описание клинического случая. Онкогематология 2019;14(3):69–76.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-69-76

## Features of cytogenetic diagnosis of simultaneous chronic lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical case report

M.A. Kislitsyna, T.N. Obukhova, A.V. Kokhno, L.A. Grebenyuk, A.V. Luchkin, L.A. Kuzmina, V.N. Dvirnyk, A.M. Kovrigina, I.V. Galtseva, B.V. Biderman, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

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

In chronic lymphocytic leukemia, the risk of second tumors including hematological malignancies, with which the use of purine nucleosides and alkylating agents in treatment of chronic lymphocytic leukemia is most often associated, is significantly increased. Concurrent detection of this disease and various hematological tumors is a rare occurrence in hematological practice. Use of cytogenetic method or analysis allows to differentiate between 2 tumors and confirm differences in genetic abnormalities in different clones and on different levels of cell differentiation.

This article presents a clinical case of simultaneous chronic lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome with 2 clones with different cytogenetic abnormalities: partial trisomy of chromosome 12 and deletion of the long arm of chromosome 5 formed at different levels of cell differentiation.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndrome, cytogenetic analysis, deletion 5q, partial trisomy 12, concurrent neoplasm

**For citation:** Kislitsyna M.A., Obukhova T.N., Kokhno A.V. et al. Features of cytogenetic diagnosis of simultaneous chronic lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):69–76.

**Введение**

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — клональное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Известно, что у больных ХЛЛ увеличена частота возникновения вторых опухолей, среди которых самыми распространенными являются меланома и другие опухоли кожи [1, 2]. По данным популяционных исследований, риск развития злокачественных новообразований при ХЛЛ увеличен в 2 раза и более, а риск развития меланомы в 8–22 раза в зависимости от возраста [3]. В некоторых исследованиях сообщается о высоком риске развития неходжкинских лимфом, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при ХЛЛ [2, 4].

В мировой и отечественной литературе представлены данные о сочетании ХЛЛ и опухолевых заболеваний системы крови. Описаны случаи развития множественной миеломы, волосатоклеточного лейкоза, периферической Т-клеточной лимфомы, хронического миелолейкоза и Ph-негативных хронических миелолиейкозов, множественных миелодиспластических синдромов (МДС) и ОМЛ одновременно с ХЛЛ или последовательно [5–11]. В развитии вторых опухолей определенную роль играют такие факторы, как иммунодефицит, характерный для больных ХЛЛ, генетическая нестабильность и постоянная антигенная стимуляция [3, 11]. По мнению ряда авторов, предшествующая химиотерапия повышает риск возникновения злокачественных образований [12, 13].

Синхронное развитие ХЛЛ и МДС у одного пациента является крайне редким событием в гематологической практике. По данным анализа 1196 больных с МДС без предшествующей терапии, проведенного L. Florensa и соавт., частота встречаемости ХЛЛ у больных с МДС составляет лишь 0,5 % [14]. В литературе представлены единичные случаи синхронного выявления ХЛЛ и МДС. Большинство случаев МДС и ОМЛ описаны у больных ХЛЛ, получавших терапию аналогами пуриновых нуклеозидов (флударабин) и алкилирующими препаратами (хлорамбуцил и циклофосфамид), с миелотоксическим действием которых связывают возникновение вторичных миелоидных опухолей [11–13, 15]. Медиана времени развития МДС и ОМЛ составляет 6,4 года от установления диагноза ХЛЛ и 5 лет от начала лечения [13].

В исследовании F.P. Tambaro и соавт. показано, что медиана времени развития МДС и ОМЛ у больных ХЛЛ без предшествующей химиотерапии значительно меньше, чем у больных, получавших лечение, — 21 и 54 мес соответственно [15]. Кроме этого, в данном исследовании выявлены достоверные различия выживаемости в группах больных без лечения ХЛЛ и получавших более 2 курсов химиотерапии: медиана общей выживаемости составила 37 и 6 мес соответственно.

Патогенез 2 синхронно протекающих заболеваний до конца неизвестен. Существует 2 гипотезы возникновения синхронно протекающих гематологических опухолей: генетические нарушения происходят в разных клетках-предшественниках либо в одной стволовой гемопоэтической клетке. Y. Kikushige и соавт. предположили, что клетки ХЛЛ происходят не из дифференцированных зрелых лимфоцитов, а из гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [16]. В связи с этим изучение генетической структуры ГСК при ХЛЛ является предметом особого интереса. Использование гистологического, иммунофенотипического (ИФТ) и цитогенетического методов исследования позволяет дифференцировать гематологические опухоли. В то же время только цитогенетическая диагностика предоставляет возможность подтверждать независимое происхождение опухолевых клонов [17–21].

Мы представляем клинический случай синхронного течения ХЛЛ и МДС с трансформацией в ОМЛ, в котором выполненное цитогенетическое исследование позволило доказать независимое возникновение 2 опухолевых клонов на разном уровне дифференцировки клеток.

**Клинический случай**

*У больного, 57 лет, в ноябре 2015 г. при диспансеризации по данным клинического анализа крови был выявлен лимфоцитоз  $3,7 \times 10^9/\text{л}$  при уровне лейкоцитов  $5,4 \times 10^9/\text{л}$ . Был предположен диагноз ХЛЛ, но от дальнейшего обследования пациент отказался. В течение года нарастали лейкоцитоз ( $23,9 \times 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитоз ( $15,2 \times 10^9/\text{л}$ ), развились анемия ( $93 \text{ г/л}$ ) и тромбоцитопения ( $92 \times 10^9/\text{л}$ ), выявлены лимфаденопатия, спленомегалия. В октябре 2016 г. по месту жительства (г. Калуга) пациенту было проведено ИФТ-исследование костного мозга и периферической крови, по результатам которого выявлены 2 клеточные популяции, соответствующие бластным клеткам миелоидной направленности (12 %) и атипичным В-лимфоцитам (35 %). В миелограмме на момент обследования выявлено 3 % бластных клеток и 71 % лимфоидных клеток.*

*При обследовании в НИИЦ гематологии в ноябре 2016 г. в гемограмме обнаружены анемия ( $113 \text{ г/л}$ ), тромбоцитопения ( $83 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения ( $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитоз ( $6,8 \times 10^9/\text{л}$ ). В миелограмме — 14,8 % бластных клеток, 48,0 % лимфоидных клеток, редукция эритроидного и гранулоцитарного ростков, отсутствие мегакариоцитов. При ИФТ-исследовании клеток крови и костного мозга было подтверждено наличие 2 клеточных клонов со следующими фенотипами:*

- *CD45+CD19<sup>к</sup>+CD20<sup>low</sup>+CD23+CD5+CD22+CD11c+CD25+CD38+CD43+CD38+CD43+CD81+CD200+ (71 % в крови, 38 % в костном мозге), характерный для ХЛЛ;*
- *CD45+CD117+CD34+CD33+CD13+CD38+CD11c+ (18 % в костном мозге, кровь*

не исследовали), соответствующий blasts миелоидной направленности.

При иммунохимическом исследовании крови и мочи моноклональной секреции не выявлено. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптата определялась картина комбинированной опухоли миелоидной и лимфоидной природы: участки гиперклеточного костного мозга с признаками дисмиелопоэза по 3 росткам кроветворения («блок» созревания гранулоцитарного ростка, дизэритропоэз в виде мегалобластических форм эритрокариоцитов, сниженное количество диспластичных мегакариоцитов), скопления CD34+ бластных клеток и крупные скопления В-лимфоцитов (CD5+CD20+CD23+).

В целях определения мутационного статуса генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV), имеющего прогностическое значение при ХЛЛ, было выполнено молекулярное исследование крови, по результатам которого выявлен немутированный вариант генов IGHV (неблагоприятный прогноз в случае ХЛЛ).

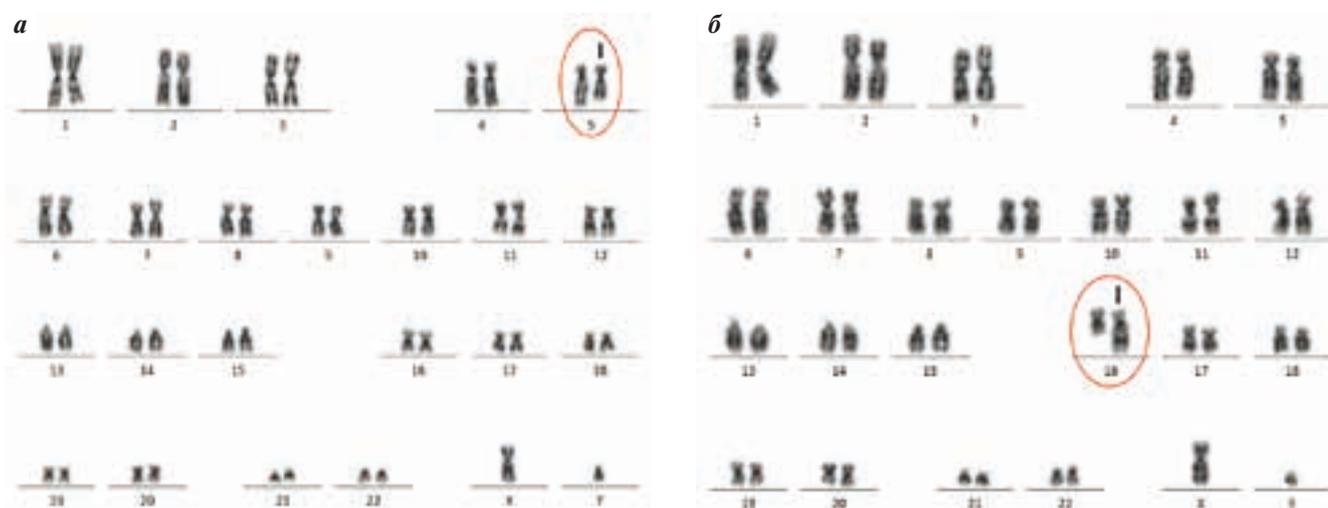
Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток костного мозга и периферической крови проводили с использованием различных видов культур: 1) краткосрочная (24 ч) культура без стимуляторов деления клеток; 2) 72-часовая культура с применением комбинации В-клеточных митогенов липополисахарида и ТРА (LPS + ТРА); 3) 72-часовая культура с применением комбинации олигонуклеотида DSP30 и интерлейкина 2 (DSP30 + IL-2). В краткосрочной культуре костного мозга выявлена делеция длинного плеча хромосомы 5 — del(5)(q15q33). В культуре с LPS + ТРА обнаружен дериват хромосомы 16 — предположительно наличие дополнительного участка длинного плеча хромосомы 12 (12q14→12qter) на длинном плече

хромосомы 16 (частичная трисомия 12). Два клона одновременно выявлены в периферической крови при культивировании с DSP30 + IL-2: del(5)(q15q33) в 45 % клеток и дериват хромосомы 16 в 30 % клеток (рис. 1).

При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) мононуклеаров крови с ДНК-зондом (Vysis CLL FISH Probe Kit, Abbott, США) характерные для ХЛЛ хромосомные нарушения (делеции 11q22, 13q14, 17p13 и трисомия 12) не выявлены. Проведено FISH-исследование с использованием ДНК-зонда к локусу 12q15 и центромере 12 (XL MDM2, Metasystems, Германия), которое обнаружало дополнительный сигнал от локуса 12q15 в 30 % ядер мононуклеаров крови и 21 % клеток аспирата костного мозга, что подтвердило наличие частичной трисомии 12q (рис. 2а).

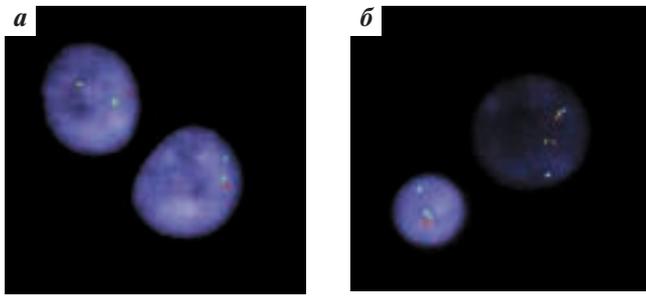
При FISH-исследовании с ДНК-зондом (XL 5q31/5q33/5p15, Metasystems, Германия) делеция 5q обнаружена в 71 % мононуклеаров крови и 75 % клеток костного мозга (рис. 2б). Сочетанное применение ДНК-зондов к локусам 12q15 и 5p15, 5q31, 5q33, центромере 12 при исследовании клеток культуры с DSP30 + IL-2 подтвердило наличие 2 неродственных цитогенетических клонов, выявленных при СЦИ. Дополнительный сигнал от локуса 12q15 и отсутствие сигналов от локусов 5q31 и 5q33 визуализировались в разных клетках; оба хромосомных нарушения — делеция 5q и трисомия 12q — ни в одной клетке не обнаружены (рис. 3).

При помощи метода позитивной иммуномагнитной селекции (CD34 MicroBead Kit human, Miltenyi Biotec, Германия) была выделена клеточная линия ГСК (CD34+) и проведено цитогенетическое исследование. FISH-анализ показал наличие только делеции 5q (в 84 % ядер) и отсутствие трисомии 12q в клетках CD34+. Молекулярное исследование в целях определения мутации гена



**Рис. 1.** Стандартное цитогенетическое исследование клеток крови с использованием при культивировании олигонуклеотид DSP30 и интерлейкин 2. Выявлены 2 независимых клона: с делецией длинного плеча хромосомы 5 — del(5)(q15q33) и с дериватом хромосомы 16 — der(16)(16pter→16q23::12q13→12qter): а — кариотип: 46,XY,del(5)(q15q33); б — кариотип: 46,XY,der(16)(16pter→16q23::12q13→12qter)

Fig. 1. Chromosome banding analysis of blood cells using DSP30 oligonucleotide and interleukin 2 in cultivation. Two independent clones were identified: with deletion of the long arm of chromosome 5 — del(5)(q15q33) and with a derivative of chromosome 16 — der(16)(16pter→16q23::12q13→12qter): а — karyotype: 46,XY,del(5)(q15q33); б — karyotype: 46,XY,der(16)(16pter→16q23::12q13→12qter)



**Рис. 2.** FISH-исследование: а — с ДНК-зондом к локусу 12q15 и центромере хромосомы 12: в нормальном ядре визуализируется 2 зеленых сигнала от центромеры 12 и 2 красных сигнала от локуса 12q15; в ядре с частичной трисомией 12q — 2 сигнала от центромеры и 3 сигнала от 12q15; б — с ДНК-зондом к локусам 5p15, 5q31 и 5q33: в нормальном ядре визуализируется 2 голубых сигнала от локуса 5p15, 2 красных сигнала от локуса 5q31 и 2 зеленых сигнала от локуса 5q33; в ядре с делецией 5q15–q33 — 2 сигнала от локуса 5p15 и по 1 сигналу от локусов 5q31 и 5q33

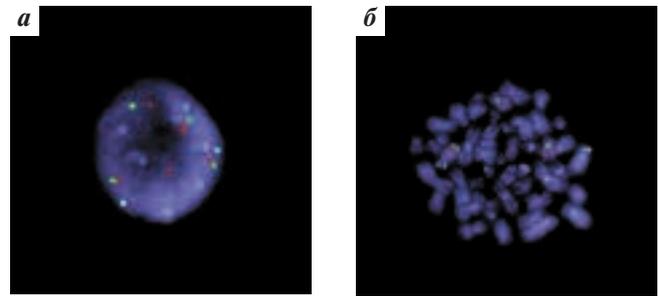
**Fig. 2.** FISH analysis: a — with DNA probe for locus 12q15 and the centromere of chromosome 12: in a normal nucleus 2 green signals from the centromere 12 and 2 red signals from locus 12q15 are visualized; in a nucleus with partial trisomy 12q: 2 signals from the centromere and 3 signals from 12q15; б — with DNA probe to loci 5p15, 5q31 and 5q33: in a normal nucleus 2 blue signals from locus 5p15, 2 red signals from locus 5q31 and 2 green signals from locus 5q33 are visualized; in a nucleus with 5q15–q33 deletion: 2 signals from locus 5p15 and 1 signal from loci 5q31 and 5q33

TP53 проводили в 2 популяциях клеток — в клетках периферической крови и ГСК, в обеих популяциях мутация гена TP53 не определялась.

На основании полученных данных был сформулирован диагноз, отражающий синхронное течение 2 заболеваний: МДС с избытком бластов 2 (МДС-ИБ2; Всемирная организация здравоохранения, 2017), 2-я (промежуточная) группа риска (IPSS), высокая группа риска (IPSS-R) и ХЛЛ, стадия В по классификации J. Vinet, промежуточная группа риска (международный прогностический индекс).

С учетом отсутствия у пациента показаний к лечению ХЛЛ была начата 1-я линия терапия МДС по программе DasIdaAra-C (децитабин, идарубицин, цитарабин). После 1-го курса терапии в миелограмме выявлены 0,8 % бластов и выраженная инфильтрация лимфоидными клетками (93 %). При СЦИ клеток костного мозга обнаружена несбалансированная транслокация  $der(16)(16pter \rightarrow 16q23::12q13 \rightarrow 12qter)$  в 5 % клеток, методом FISH делеция 5q не определялась. На основании полученных результатов констатирована костно-мозговая и цитогенетическая ремиссии МДС. Планировалось выполнение аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) от неродственного донора. Специфическая терапия МДС в этот период времени не проводилась.

Через 3 мес после окончания 1-го курса полихимиотерапии сохранялась умеренная трехклеточная цитопения (уровни гемоглобина 110 г/л, эритроцитов  $3,5 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитов  $55,0 \times 10^9/л$ , лейкоцитов  $5,5 \times 10^9/л$ , лимфоциты 83 %), была выявлена бластемия (14 %). В миелограмме — 29 % бластных клеток и 63 %



**Рис. 3.** FISH-исследование с использованием комбинации ДНК-зондов к локусу 12q15, центромере хромосомы 12 и к локусам 5p15, 5q31, 5q33: а — в ядре с частичной трисомией 12 не выявлена делеция 5q; б — в метафазе с делецией 5q не выявлена частичная трисомия 12

**Fig. 3.** FISH analysis using a combination of DNA probes for locus 12q15, the centromere of chromosome 12 and loci 5p15, 5q31, 5q33: a — in a nucleus with partial trisomy 12, no 5q deletion is detected; б — in the metaphase with 5q deletion, no partial trisomy 12 is detected

лимфоцитов. При FISH-исследовании аспирата костного мозга определены делеция 5q в 40 % ядер, частичная трисомия 12 в 30 % ядер. Таким образом, диагностирована трансформация МДС в ОМЛ. Проведение полихимиотерапии было продолжено по той же схеме. После достижения полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии была выполнена разнополая алло-ТГСК от неродственного донора.

Через 2,5 мес после алло-ТГСК отмечено полное донорское кроветворение с полным восстановлением показателей крови. При FISH-исследовании выявлено 2 % ядер с мужским кариотипом и 98 % ядер с женским кариотипом, делеция 5q не определялась. Проводили сеансы фотофереза и иммуносупрессивной терапии по поводу кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина».

Через 4 мес после алло-ТГСК у пациента зарегистрирован рецидив ОМЛ. При контрольном обследовании в миелограмме — 17,6 % бластных клеток и 19,6 % лимфоцитов. По данным ИФТ-исследования обнаружены популяция бластных клеток миелоидной направленности (30 %) и остаточная популяция клеток ХЛЛ (2,068 %). При СЦИ клеток костного мозга определялся нормальный женский кариотип, при FISH-анализе в 40 % ядер выявлены мужской кариотип (клетки реципиента) и делеция 5q, частичная трисомия 12 определена в 2,5 % ядер. В целях индукции ремиссии был проведен курс полихимиотерапии по программе «7 + 3» с митоксантроном, после которого в миелограмме выявлено 0,8 % бластных клеток и 2,8 % лимфоцитов, зарегистрирована цитогенетическая ремиссия ОМЛ (методом FISH делеция 5q и частичная трисомия 12 не обнаружены) и 100 % донорский химеризм. В течение всего периода наблюдения больной получал иммуносупрессивную терапию по поводу реакции «трансплантат против хозяина».

Через 1 мес в костном мозге пациента появились клетки реципиента (5 % по результатам FISH), сохранялась тромбоцитопения. Начата терапия азацитидином,

но после 3-го курса был констатирован цитогенетический рецидив заболевания: в 15 % клеток определялись мужской кариотип (клетки пациента) и делеция 5q при FISH-исследовании (в 1 % ядер определялась частичная трисомия 12) с последующим развитием развернутого рецидива ОМЛ.

Несмотря на проводимую сочетанную терапию азациитидином в сочетании с венетохлаксом и последующим курсом «7 + 3» с митоксантроном, больной скончался от рефрактерного рецидива на фоне тяжелых инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза.

### Обсуждение

Наиболее часто в случаях сочетания ХЛЛ и МДС описываются вторичные МДС, возникающие у больных ХЛЛ после проведенной химиотерапии [11–13]. Однако возможно синхронное выявление 2 онкогематологических заболеваний, и такое событие крайне редкое в гематологической практике. Синхронным считается обнаружение 2 первичных опухолей, не являющихся рецидивом или метастазированием одной опухоли в другую, одновременно и последовательно в течение 6 мес, а метакронным – диагностирование 2 опухолей в период более 6 мес [22].

В представленном нами случае ХЛЛ и МДС были диагностированы одновременно в сентябре 2016 г. Однако в ноябре 2015 г. в клиническом анализе крови был выявлен лимфоцитоз, но дальнейшее обследование не проводилось в течение 10 мес, поэтому в данном случае 2 гематологических заболевания трактовались как синхронно выявленные. Тактика терапии в таких случаях определяется стадией каждого заболевания и ведущими клиническими симптомами. В данном клиническом наблюдении тяжесть состояния была определена МДС-ИБ2 с показаниями к началу лечения, в то время как при ХЛЛ со стадией В по классификации J. Vinet не требовалось проведения специфической терапии. С учетом 2 онкогематологических заболеваний, одно из которых было отнесено к группе высокого риска, при котором было предусмотрено проведение алло-ТГСК, больному выполнялась только терапия МДС, на фоне чего через 3 мес произошла трансформация в ОМЛ. После достижения ремиссии ОМЛ была выполнена алло-ТГСК, после которой диагностировано полное донорское кроветворение. На момент рецидива ОМЛ после алло-ТГСК определялись минимальные признаки ХЛЛ – по результатам ИФТ-исследования популяция клеток ХЛЛ составила 2,068 %, при FISH-исследовании частичная трисомия 12 была выявлена в 2,5 % ядер. По данным литературы, трансплантация ГСК в случае синхронно протекающих гематологических заболеваний может быть эффективным методом лечения как МДС, так и ХЛЛ [23].

До сегодняшнего дня патогенез синхронно протекающих опухолей до конца не изучен и остается

открытым вопрос об их независимом происхождении. Цитогенетическое исследование позволяет выявлять неродственные клоны с хромосомными нарушениями и подтверждать независимое происхождение 2 опухолевых заболеваний [17–21]. Однако в литературе представлено небольшое количество клинических случаев синхронного течения ХЛЛ и МДС/ОМЛ, в которых выполненное цитогенетическое исследование позволило выявить различные хромосомные нарушения в опухолевых клонах.

Нами были проанализированы опубликованные в литературе 14 клинических случаев синхронного течения ХЛЛ и МДС/ОМЛ, в 11 из которых представлены результаты цитогенетического исследования [17, 19, 24–32]. В 3 случаях при СЦИ выявлены различные хромосомные aberrации в 2 опухолевых клонах ХЛЛ и МДС/ОМЛ: в 1 – трисомия 12 и делеция длинного плеча хромосомы 5; в 1 – трисомия 12 в сочетании с делецией del(14)(q21) и трисомия 84; в 1 – комплексные нарушения кариотипа в обоих клонах клеток [17–19]. Следует отметить, что в проанализированных работах при СЦИ для стимулирования В-лимфоцитов использовались стандартные В-клеточные и Т-клеточные митогены: LPS, TPA, Pokeweed (PWM) и фитогемагглютинин. У большинства пациентов в стимулированных культурах не определялись хромосомные нарушения, характерные для ХЛЛ, что может быть связано с низкой митотической активностью опухолевых В-лимфоцитов и делением остаточной популяции неопухолевых клеток. В нашем исследовании при культивировании использовали 2 комбинации митогенов: LPS + TPA и DSP30 + IL-2, последний из которых является специфическим активатором деления опухолевых клеток ХЛЛ [33].

В нашем клиническом случае при СЦИ в 1 клоне выявлена изолированная частичная трисомия 12, в другом – изолированная делеция 5q. В литературе у больных ХЛЛ описаны случаи выявления частичной трисомии 12, которая может быть представлена дубликацией всего длинного плеча или его части, включающей регион q13q22, или несбалансированной транслокацией с дополнительным длинным плечом хромосомы 12 на деривате другой хромосомы [34]. В проведенном нами исследовании обнаружена несбалансированная транслокация – выявлен дополнительный участок длинного плеча хромосомы 12 на длинном плече хромосомы 16. FISH-исследование показало преобладание клона с делецией 5q как в клетках костного мозга, так и в мононуклеарах крови – 75 и 71 % соответственно. Использование комбинации зондов позволило подтвердить различие 2 неродственных клонов, выявленных при СЦИ: делеция 5q и частичная трисомия 12 определялись в разных клетках; оба хромосомных нарушения ни в одной клетке не обнаруживались. В мировой литературе представлен только 1 случай выявления ХЛЛ и МДС с трисомией 12 и делецией 5q [19].

Определяемые при цитогенетическом исследовании хромосомные нарушения имеют важное прогностическое значение как при ХЛЛ, так и при МДС [35, 36]. Характерные хромосомные aberrации, такие как делеции 11q22, 13q14, 17p13 и трисомия 12, определяются методом FISH у 80 % больных ХЛЛ [37]. Трисомия 12 является одной из наиболее часто встречающихся хромосомных aberrаций и определяет промежуточный прогноз у пациентов с ХЛЛ [37]. В исследовании P. Strati и соавт. показано, что в группе больных ХЛЛ с трисомией 12 риск развития вторых опухолей достоверно выше, чем в группах с другими хромосомными нарушениями [38]. Интерстициальная делеция 5q, в том числе региона q15q33, — одна из наиболее часто выявляемых хромосомных aberrаций при МДС. Прогностическое значение делеции 5q зависит от наличия дополнительных хромосомных аномалий, мутаций в различных генах, в частности в гене *TP53*, и количества бластных клеток в костном мозге [39, 40]. В представленном клиническом случае, несмотря на отсутствие мутаций в гене *TP53* и дополнительных хромосомных аномалий, за счет увеличения бластных клеток МДС был отнесен к группам высокого риска по 2 прогностическим шкалам (IPSS, IPSS-R).

Немногочисленные зарубежные публикации посвящены изучению хромосомных нарушений,

характерных для ХЛЛ, как в опухолевых лимфоцитах, так и в ГСК [41–44]. В ряде случаев в ГСК были выявлены часто встречающиеся при ХЛЛ хромосомные нарушения, в том числе и трисомия 12 [41, 42]. Однако в других исследованиях хромосомные aberrации в ГСК у больных ХЛЛ не обнаруживались [43, 44]. У нашего пациента в клетках CD34+ частичная трисомия 12 не была выявлена, обнаружена только делеция 5q. В нашем случае синхронного течения ХЛЛ и МДС с трансформацией в ОМЛ были определены 2 неродственных цитогенетических клона, сформированных на разных уровнях дифференцировки клеток: 1-й клон с *del(5)(q15q33)*, характерной для МДС, 2-й — с несбалансированной транслокацией *der(16)(16pter→16q23::12q13→12qter)*, являющейся случаем частичной трисомии 12, характерной для ХЛЛ.

### Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае цитогенетическое исследование позволило выявить 2 независимых опухолевых клона с характерными для ХЛЛ и МДС хромосомными aberrациями, сформированными на разных уровнях дифференцировки. Выявленные аномалии кариотипа учитывались при определении прогноза каждого заболевания и выборе тактики терапии, а также служили цитогенетическими маркерами эффективности проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McKenna D.B., Stockton D., Brewster D.H., Doherty V.R. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003;88(1):74–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600692.
- Schollkopf C., Rosendahl D., Rostgaard K. et al. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 2007;121(1):151–6. DOI: 10.1002/ijc.22672.
- Royle J.A., Baade P.D., Joske D. et al. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukemia patients: a population-based study. *Br J Cancer* 2011;105(7):1076–81. DOI: 10.1038/bjc.2011.313.
- Tsimberidou A.M., Wen S., McLaughlin P. et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(6):904–10. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5398.
- Chang H., Wechalekar A., Li L., Reece D. Molecular cytogenetic abnormalities in patients with concurrent chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma shown by interphase fluorescence in situ hybridization: evidence of distinct clonal origin. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(1):44–8.
- Obukhova T.N., Drize N., Doronin V. et al. Cytogenetic evidence for lymphomyeloid progenitor cells clonal origin in patient with concurrent chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Chromosome Research* 2013;21:S88.
- Аль-Ради Л.С., Самойлова Р.С., Тихонова Л.Ю. и др. Сочетание хронического лимфолейкоза и волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив* 2006;78:84–7. [Al-Radi L.S., Samoilova R.S., Tikhonova L.Yu. et al. Combination of chronic lymphoid leukemia and hairy cell leukemia. *Therapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2006;78:84–7. (In Russ.)]
- Sokol L., Agosti S.J. Simultaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and hairy cell leukemia (HCL). *Am J Hematol* 2004;75(2):107–9. DOI: 10.1002/ajh.10459.
- Martin-Subero J.I., Siebert R., Harder L. et al. Cytogenetic and molecular characterization of a patient with simultaneous B-cell chronic lymphocytic leukemia and peripheral T-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2001;68(4):276–9.
- Laurenti L., Tarnani M., Nichele I. et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol* 2011;86:1007–12. DOI: 10.1002/ajh.22171.
- Chavez J.C., Dalia S., Sandoval-Sus J. et al. Second myeloid malignancies in a large cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:14–8. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.013.
- Morrison V.A., Rai K.R., Peterson B.L. et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3878–84. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.128.
- Smith M.R., Neuberg D., Flinn I.W. et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Intergroup Study E2997. *Blood* 2011;118(13):3525–7. DOI: 10.1182/blood-2011-03-342485.
- Florensa L., Vallespi T., Woessner S. et al. Incidence and characteristics of lymphoid

- malignancies in untreated myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996;23(5–6):609–12. DOI: 10.3109/10428199609054871.
15. Tambaro F.P., Garcia-Manero G., O'Brien S.M. et al. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2016;30(2):325–30. DOI: 10.1038/leu.2015.227.
  16. Kikushige Y., Miyamoto T. Hematopoietic stem cell aging and chronic lymphocytic leukemia pathogenesis. *Int J Hematol* 2014;100(4):335–40. DOI: 10.1007/s12185-014-1651-6.
  17. Mossafa H., Szpiro-tapia S., Pulic M. et al. Chronic lymphocytic leukemia associated with myelodysplastic syndrome and/or chronic myeloid leukemia: evidence for independent clonal chromosomal evolution. *Leuk Lymphoma* 2008; 41(3–4):337–41. DOI: 10.3109/10428190109057988.
  18. Aviv H., Tang D., Das K. et al. Simultaneous appearance of trisomy 8 and trisomy 12 in different cell populations in a patient with untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma* 2004;45(6):1279–83.
  19. Ornellas De Souza M.H., de Souza Fernandez T., Diamond H.R. et al. Cytogenetic and immunophenotypic evidence of independent clonal origins of concomitant chronic lymphocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2001;66(4):281–3.
  20. Crescenzi B., Sacchi S., Marasca R. et al. Distinct genomic events in the myeloid and lymphoid lineages in simultaneous presentation of chronic myeloid leukemia and B-chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16(5):955–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402490.
  21. Beaud J., Modot T., Delhommeau F., Suner L. Chronic myelogenous leukemia occurring in a chronic lymphocytic leukemia patient. *Clin Case Reports* 2018;6(8):1655–6. DOI: 10.1002/ccr3.1572.
  22. Ioachim H.L., Medeiros L.J. Composite lymphomas. *Ioachim's Lymph Node Pathol.* 4th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Pp. 452–459.
  23. Zimmerman Z., Scott B.L., Gopal A.K. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and concurrent lymphoid malignancy. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):804–9. DOI: 10.1038/bmt.2011.180.
  24. Gottardi M., Gattei V., Degan M. et al. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia: evidence of simultaneous expansion of two independent clones. *Leuk Lymphoma* 2006;47(5):885–9. DOI: 10.1080/10428190500404761.
  25. Bracey A.W., Maddox A.M., Immken L. et al. Coexistence of myelodysplastic syndrome and untreated chronic lymphocytic leukemia with development of acute myeloid leukemia immediately after treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1989;30(3):174–80.
  26. Strati P., Manning J.T., Ok C.Y. et al. Interaction between myelomonocytic and lymphoid cells in a patient with acute myelomonocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(6):1425–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.838234.
  27. Lima M., Porto B., Rodrigues M. et al. Cytogenetic findings in a patient presenting simultaneously with chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;87(1):38–40.
  28. Mitterbauer G., Schwarzmeier J., Mitterbauer M. et al. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia supervening previously untreated chronic B-lymphocytic leukemia: demonstration of the concomitant presence of two different malignant clones by immunologic and molecular analysis. *Ann Hematol* 1997;74(4):193–7. DOI: 10.1007/s002770050282.
  29. Carulli G., Marini A., Baccelli E. et al. Association of B-chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26(3):421–4.
  30. Barresi G.M., Albitar M., O'Brien S.M. Acute myeloid leukemia, inversion 16, occurring in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;38(5–6):621–5. DOI: 10.3109/10428190009059282.
  31. Miller M.K., Strauchen J.A., Nichols K.T., Phelps R.G. Concurrent chronic lymphocytic leukemia cutis and acute myelogenous leukemia cutis in a patient with untreated CLL. *Am J Dermatopathol* 2001;23:334–40.
  32. Lu C.M., Murata-Collins J.L., Wang E. et al. Concurrent acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) and chronic lymphocytic leukemia: molecular evidence of two separate diseases. *Am J Hematol* 2006;81(12):963–8. DOI: 10.1002/ajh.20716.
  33. Decker T., Schneller F., Kronschnabl M. et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides induce functional high affinity IL-2 receptors on B-CLL cells: costimulation with IL-2 results in a highly immunogenic phenotype. *Exp Hematol* 2000;28(5):558–68. DOI: 10.1016/S0301-472X(00)00144-2.
  34. Juliusson G., Osier D.G., Fitchett M. et al. Prognostic subgroups in B-Cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 1990;323(11):720–4. DOI: 10.1056/NEJM199009133231105.
  35. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
  36. Schanz J., Tuchler H., Sole F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
  37. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
  38. Strati P., Abruzzo L.V., Wierda W.G. et al. Second cancers and Richter transformation are the leading causes of death in patients with trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(7):420–7. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.001.
  39. Mallo M., Cervera J., Schanz J. et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia* 2011;25(1):110–20. DOI: 10.1038/leu.2010.231.
  40. Volkert S., Kohlmann A., Schnittger S. et al. Association of the type of 5q loss with complex karyotype, clonal evolution, TP53 mutation status, and prognosis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(5):402–10. DOI: 10.1002/gcc.22151.
  41. Gahn B., Schafer C., Neef J. et al. Detection of trisomy 12 and Rb-deletion in CD34+ cells of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1997;89(12):4275–81.
  42. Quijada-Alamo M., Hernandez-Sanchez M., Robledo C. et al. Next-generation sequencing and FISH studies reveal the appearance of gene mutations and chromosomal abnormalities in hematopoietic progenitors in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):83. DOI: 10.1186/s13045-017-0450-y.
  43. Gahn B., Wendenburg B., Troff C. et al. Analysis of progenitor cell involvement in B-CLL by simultaneous immunophenotypic and genotypic analysis at the single cell level. *Br J Haematol* 1999;105(4):955–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01471.x.
  44. Lazaridou A., Miraxtsi C., Tokmaktis A. et al. Detection of genetic markers on different populations of hematopoietic progenitor cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000;95(11):3634–5.

**Вклад авторов**

М.А. Кислицына: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Т.Н. Обухова, А.В. Кохно, Л.А. Гребенюк: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;  
А.В. Лучкин: получение данных для анализа;  
Л.А. Кузьмина, В.Н. Двирнык, А.М. Ковригина, И.В. Гальцева, Б.В. Бидерман, В.В. Троицкая: предоставление данных;  
Е.Н. Паровичникова: редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

M.A. Kislitsyna: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
T.N. Obukhova, A.V. Kokhno, L.A. Grebenyuk: study design development, analysis of the obtained data, article editing;  
A.V. Luchkin: obtaining data for analysis;  
L.A. Kuzmina, V.N. Dvirnyk, A.M. Kovrigina, I.V. Galtseva, B.V. Biderman, V.V. Troitskaya: data provision;  
E.N. Parovichnikova: article editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.А. Кислицына/M.A. Kislitsyna: <https://orcid.org/0000-0003-3337-2487>  
Т.Н. Обухова/T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>  
А.В. Кохно/A.V. Kokhno: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>  
Л.А. Гребенюк/L.A. Grebenyuk: <https://orcid.org/0000-0003-2117-8775>  
А.В. Лучкин/A.V. Luchkin: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>  
В.Н. Двирнык/V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>  
А.М. Ковригина/A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>  
И.В. Гальцева/I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>  
Б.В. Бидерман/B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>  
Е.Н. Паровичникова/E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

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

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

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

# Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови

К.С. Тандилова, Г.А. Клясова

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

Контакты: Кристина Сергеевна Тандилова kristina.tandilova@gmail.com

Инфекции, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, характеризуются высокой летальностью, достигающей 60 % и более у пациентов с заболеваниями системы крови. Частота этих инфекций неуклонно возрастает, а возможности терапии остаются весьма ограниченными. В данном обзоре представлена характеристика инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, выделены факторы риска возникновения этих инфекций, а также описан алгоритм их лечения.

**Ключевые слова:** Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, гемобластоз, колонизация, полирезистентные бактерии, инфекция

**Для цитирования:** Тандилова К.С., Клясова Г.А. Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови. Онкогематология 2019;14(3):77–89.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-77-89

## Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders

K.S. Tandilova, G.A. Klyasova

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

Mortality rates approaching 60 % have been reported in hematological patients with infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales. The incidence of these infections is rapidly increasing, whereas the therapeutic options are limited. This review represents characteristics of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders, highlights risk factors and management options of these infections.

**Key words:** carbapenemase-producing Enterobacterales, hemoblastosis, colonization, multidrug-resistant bacteria, infection

**For citation:** Tandilova K.S., Klyasova G.A. Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):77–89.

### Введение

В настоящее время наряду с успехами в лечении больных с заболеваниями системы крови возрастает частота инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными бактериями [1]. Наибольшую угрозу представляют Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. В этих случаях резистентность обусловлена продукцией ферментов — карбапенемаз, которые гидролизуют β-лактамное кольцо, входящее в структуру молекулы карбапенемов.

Согласно молекулярной классификации R.P. Ambler, предложенной в 1980 г., карбапенемазы входят в состав 3 классов β-лактамаз — А, В и D (табл. 1) [2]. Ферменты классов А и D содержат аминокислотный остаток серина в активном центре и являются сериновыми протеиназами. Класс В объединяет металло-β-лактамазы, в активном центре которых

находятся атомы цинка. Основными представителями карбапенемаз класса А являются КРС (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), класса В — VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), IMP (imipenemase), класса D — тип OXA (oxacillinase) с преобладанием OXA-48 у изолятов Enterobacterales.

Наличие карбапенемаз у микроорганизмов определяет их устойчивость ко всем β-лактамам и нередко к препаратам других классов противомикробных средств. Это связано с тем, что большинство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, локализованы на плазмидах, обмен которыми может происходить между бактериями вследствие горизонтального переноса. Нередко плазмиды могут нести детерминанты устойчивости к антибиотикам различных групп [3, 6].

Таблица 1. Классификация карбапенемаз, продуцируемых *Enterobacteriales* [2–5]

Table 1. Classification of carbapenemases produced by *Enterobacteriales* [2–5]

Молекулярный класс Molecular class	Группы β-лактамаз β-lactamases groups	Тип карбапенемаз, примеры Types of carbapenemases, examples
A	Сериновые Serine	KPC, GES-5, IMI, NMCA, SME
B	Металло-β-лактамазы Metallo-β-lactamases	VIM, NDM, IMP, SIM, GIM, SPM
D	Сериновые Serine	OXA-48, OXA-58, OXA-23

Первое сообщение о выделении *Enterobacteriales* с продукцией ферментов, способных гидролизовать карбапенемы, относится к 1993 г. [7]. Изолят *Enterobacter cloacae* был выделен в 1990 г. из содержимого подкожного абсцесса у больного, находившегося на лечении в госпитале г. Парижа. Этот изолят был устойчивый к имипенему, причем на момент его детекции больной получил только 1 инфузию имипенема. Резистентность к карбапенемам была обусловлена наличием гена, имевшего хромосомную локализацию и ответственного за продукцию новых β-лактамаз класса A – NMCA-тип [8].

Позднее, в 2001 г., поступила информация о детекции изолята *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, имевших плазмидную локализацию гена, которые впервые были обнаружены у *Klebsiella pneumoniae* и выделены от больного в США в 1996 г. [9]. Данному типу карбапенемаз было присвоено название *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Клиническая значимость карбапенемазопродуцирующих микроорганизмов была определена позднее, когда появились публикации о госпитальных вспышках инфекций, вызванных микроорганизмами с подобным механизмом резистентности (рис. 1). Первая вспышка госпитальной инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, была зарегистрирована в 2004 г. в США, затем в 2007 г. – в Израиле [10, 11]. Первое сообщение о вспышке на территории Европы относится к 2009 г. – в Греции, а позднее (в 2011 г.) – в Италии [12, 13]. К настоящему времени *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз встречаются практически повсеместно, и число сообщений об инфекциях, вызванных данными микроорганизмами, неуклонно растет. Следует отметить неоднородность доминирующих типов карбапенемаз в разных географических регионах. Так, в странах Северной и Южной Америки, Италии, Греции преобладают продуценты KPC, в Турции и большинстве регионов России – OXA-48, в Индии – NDM, в странах Азии и Австралии – IMP [3, 6, 14].

Для определения эпидемически значимых клонов бактерий и их генетического родства применяется

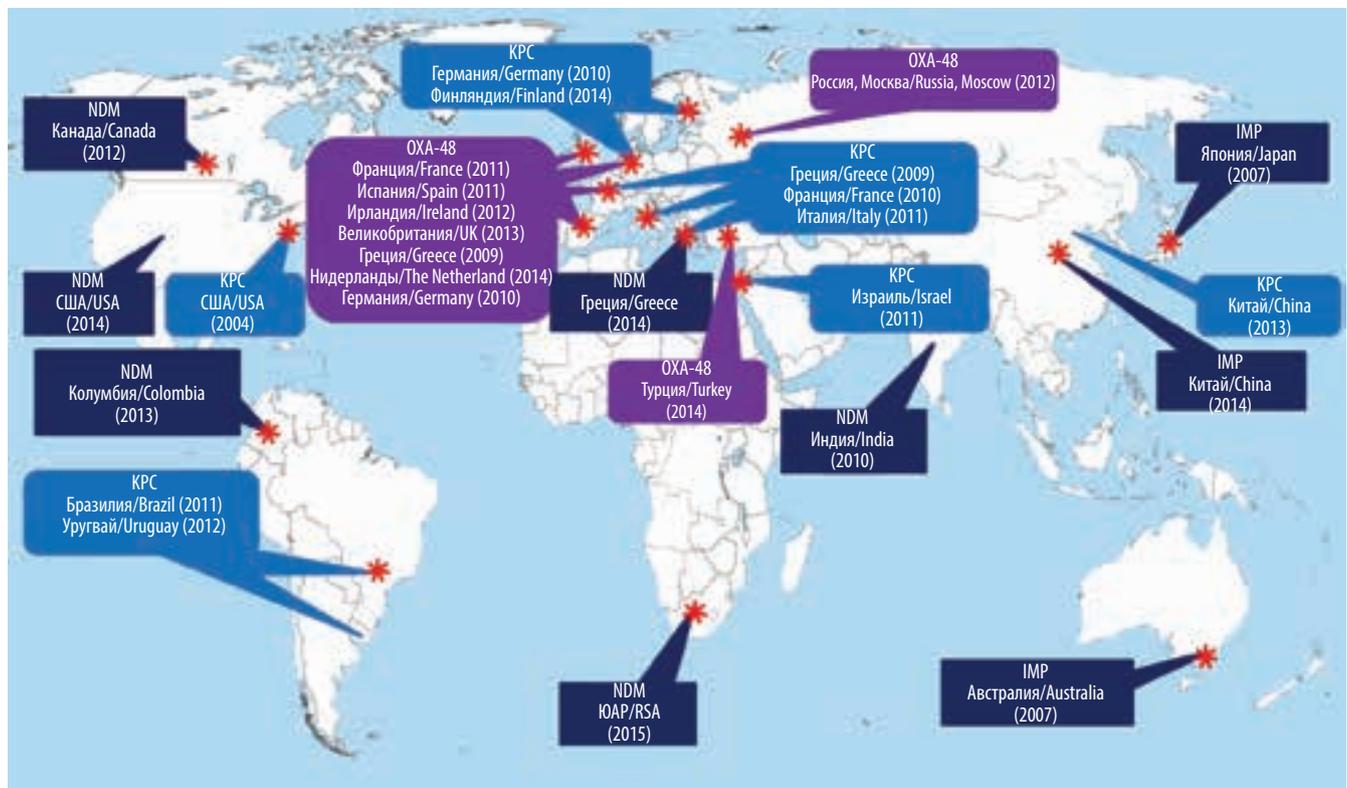


Рис. 1. Сообщения о госпитальных вспышках инфекций, вызванных *Enterobacteriales* с продукцией различных типов карбапенемаз [3, 6, 10–15]  
Fig. 1. Hospital outbreak reports of infection caused by *Enterobacteriales* producing various types of carbapenemases [3, 6, 10–15]

метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ). Наибольшее значение придается изолятам, принадлежащим к клональной группе 258 (clonal group, CG), которые получили наиболее широкое распространение и определяются как в странах Северной и Южной Америки, так и на территории ряда европейских стран [16]. Для микроорганизмов, принадлежащих к данной генетической линии, характерны быстрое приобретение резистентности к антибиотикам, высокая частота бессимптомного носительства, а инфекции развиваются в основном у тяжелых иммунокомпromетированных больных.

На территории России среди Enterobacterales встречаются продуценты всех глобально распространенных типов карбапенемаз — OXA-48, NDM, VIM, KPC [17–19]. Впервые в России продукция карбапенемаз у Enterobacterales была зарегистрирована у изолята *Escherichia coli* с продукцией металлофермента VIM-4, который был выделен в 2006 г. из мочи больного с черепно-мозговой травмой в Москве [20]. В 2012 г. поступило сообщение о первой госпитальной вспышке инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48, которая была зарегистрирована в центре нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко [21]. В 2013 г. Е.П. Баранцевич и соавт. был детектирован металлофермент NDM-1 у изолята *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге, а в 2014 г. другая исследовательская группа из Санкт-Петербурга сообщила о выделении изолятов *K. pneumoniae* и *E. cloacae* с продукцией KPC-2 [22, 23]. Доля изолятов с продукцией карбапенемаз среди Enterobacterales, выделенных в России, составляет 7,8–9,2 % [17, 18]. В России преобладает тип карбапенемаз OXA-48 (75 %), за исключением Санкт-Петербурга, где встречается немалая доля металлоферментов NDM (77 %) [17, 19].

В единичных публикациях, представленных в России и посвященных анализу данных МЛСТ, выявлено генетическое разнообразие изолятов Enterobacterales с продукцией карбапенемаз [17, 24]. Наиболее распространены изоляты, принадлежавшие к сиквенс-типам (sequence type, ST) ST395 (38 %) и ST147 (19 %), которые не входят в CG258 [24]. В Санкт-Петербурге также было отмечено генетическое разнообразие среди Enterobacterales и выделены изоляты, принадлежавшие к CG258 [17].

### **Характеристика инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови**

Больные опухолями системы крови и реципиенты трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) находятся в группе риска развития инфекций, вызванных бактериями с продукцией карбапенемаз. Это обусловлено наличием ряда факторов у этих больных, таких как нейтропения и мукозит, длительный период пребывания в стационаре, частое применение антибиотиков широкого спектра [25, 26].

Причем у данной категории больных частота этих инфекций неуклонно возрастает. Согласно результатам различных исследований доля бактериемии, вызванной карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, у больных с заболеваниями системы крови составила от 5 до 18 % среди грамотрицательных возбудителей инфекций кровотока [26]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в 52 центрах Италии, было отмечено увеличение карбапенемоустойчивых *K. pneumoniae* с 0,4 до 2,9 % в структуре возбудителей инфекций кровотока у реципиентов аллогенных ТГСК в период с 2010 по 2013 г. [25]. Другими исследователями из Италии было показано, что среди *K. pneumoniae*, вызвавших инфекции кровотока, доля карбапенемоустойчивых изолятов возросла с 21,4 до 75,9 % в период с 2010 по 2013 г. [1].

Среди возбудителей инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, преобладают *K. pneumoniae* у больных с заболеваниями системы крови. Основная доля публикаций содержит информацию о продуцентах карбапенемаз KPC, реже — OXA-48 и NDM. Это может быть обусловлено тем, что большинство сообщений поступает из Италии и США, где среди карбапенемаз преобладает тип KPC.

Число публикаций по инфекциям, вызванным карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, у больных с заболеваниями системы крови невелико. В исследовании L. Pagano и соавт. (Италия) было представлено сообщение по 26 больным с бактериемией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией KPC [27]. Среди пациентов с инфекцией, вызванной продуцентами карбапенемаз, преобладали больные острыми миелоидными лейкозами (53,8 %), причем в полной ремиссии находились 46,1 % больных, а у 73,1 % пациентов на момент развития инфекции была зарегистрирована нейтропения (гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) длительностью более 10 дней. Показатели летальности были статистически значимо выше среди больных с бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, и составили 57,6 % против 14,0 % ( $p < 0,0002$ ) при инфекциях, вызванных иными грамотрицательными возбудителями.

В публикацию I.I. Balkan и соавт. (Турция) были включены 36 больных с бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз OXA-48 [28]. Летальные исходы статистически значимо чаще отмечались у больных гемобластомами ( $p = 0,015$ ) и имевших нейтропению более 10 дней ( $p = 0,044$ ).

В работе исследовательской группы из Греции были проанализированы 50 случаев бактериемии, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией KPC (96 %) и VIM (4 %), из них 48 (96 %) больных имели гемобластоз, а 2 (4 %) — апластическую анемию [29]. У 37 (74 %) пациентов был диагностирован сепсис, у 13 (26 %) — септический шок. Полимикробная бактериемия была детектирована у 5 (10 %) больных, и наряду

с *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы, одновременно из гемокультуры были выделены *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Prevotella* spp. В 9 (18 %) из 50 случаев удалось установить источник бактериемии, из них в 5 (55,6 %) была катетер-ассоциированная инфекция, в 2 (22,2 %) – пневмония, в 2 (22,2 %) – инфекции мочевыводящих путей. У всех больных ( $n = 50$ ) на момент развития инфекции определялась нейтропения. Медиана пребывания больных в стационаре до развития инфекции составила 22 дня, медиана длительности нейтропении – 10,5 дня. Повторные эпизоды инфекции, вызванной продуцентами карбапенемаз, развились у 8 (16 %) больных. У 84 % изолятов Enterobacterales с продукцией карбапенемаз значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема превышали 8 мкг/мл. Общая 14-дневная летальность составила 50 %. Летальные исходы были ассоциированы с неразрешенной нейтропенией (отношение рисков (ОР) 19,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,31–160,69;  $p = 0,006$ ), развитием септического шока (ОР 3,04; 95 % ДИ 1,06–8,78;  $p = 0,04$ ) и терапией одним антибиотиком, активным *in vitro* (ОР 3,95; 95 % ДИ 1,23–12,65;  $p = 0,02$ ).

В исследование из США были включены 18 больных гемобластозами и инфекциями кровотока, вызванными карбапенемоустойчивыми микроорганизмами [30]. Из гемокультуры преобладало выделение изолятов *K. pneumoniae* (78 %), далее следовали *E. cloacae* (17 %) и сочетание бактерий (5 %). Большинство изолятов (87,5 %) были продуцентами карбапенемаз группы КРС, из них 90 % принадлежали к CG258, у 43 % изолятов значения МПК меропенема превышали 8 мкг/мл. Повторные эпизоды инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми бактериями, возникли у 2 (11,1 %) больных. Летальные исходы были у 10 (56,0 %) больных, у 9 из них сохранялась нейтропения. В исследовании выжили все пациенты, имевшие длительность нейтропении до 14 дней, и была отмечена гибель всех больных при более длительной нейтропении.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Италии, была представлена характеристика инфекционных осложнений, вызванных продуцентами карбапенемаз у 112 реципиентов ТГСК с 2010 по 2013 г. [25]. Частота развития подобных инфекций у реципиентов аутологичной ТГСК составила 0,4 % (от 0,1 % в 2010 г. до 0,7 % в 2013 г.), аллогенной ТГСК – 2 % (от 0,4 % в 2010 г. до 2,9 % в 2013 г.). У 84 (75 %) больных на момент развития инфекционных осложнений констатировали нейтропению, у 27 (31 %) – реакцию «трансплантат против хозяина», из них у 12 (44,4 %) была кишечная форма. Ведущим проявлением инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, была бактериемия (88,4 %). Летальность в течение 90 дней была статистически значимо выше у реципиентов аллогенной ТГСК в сравнении

с больными после аутологичной ТГСК (70,1 % против 16,0 %;  $p < 0,0001$ ). Статистически значимыми факторами летального исхода при инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми *K. pneumoniae*, явились развитие инфекционного процесса до ТГСК и неадекватная противомикробная терапия.

#### **Факторы риска развития инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови**

Согласно международным рекомендациям экспертов ECIL-4 (4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia) факторами риска развития инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, являются колонизация слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами, применение антибиотиков широкого спектра в течение последнего месяца, тяжелое состояние больного, обусловленное прогрессией опухоли системы крови или тяжелыми инфекционными осложнениями (сепсис, пневмония), госпитальная инфекция, длительное пребывание в стационаре и/или повторные госпитализации, наличие мочевого катетера, пожилой возраст, а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [31].

В исследованиях, посвященных анализу факторов риска развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, отводится весомое значение колонизации слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами. У больных с опухолями системы крови под воздействием противоопухолевых препаратов развиваются мукозит и нейтропения, тем самым создаются все условия для транслокации кишечной микрофлоры в кровотоки и развития сепсиса, а применение антибиотиков широкого спектра индуцирует селекцию резистентных микроорганизмов [32–35]. Имеется немало публикаций, оценивающих вероятность развития инфекций кровотока у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника этими бактериями. Частота развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, у больных с колонизацией в отделениях гематологии достигала 58 %, в ОРИТ – от 22,6 до 69,0 % в зависимости от категории больных [33, 34].

Вполне определено, что не у каждого больного с колонизацией карбапенемоустойчивыми Enterobacterales развивается инфекция, вызванная данными микроорганизмами. В связи с этим M. Giannella и соавт. (Италия) была создана шкала, оценивающая вероятность развития инфекции у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз на основании факторов риска [35]. В исследование были включены больные терапевтического, хирургического, гематологического, онкологического профилей. Статистически значимыми предикторами развития инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, явились

такие факторы, как пребывание в ОРИТ, наличие гемобластоза, колонизация 2 и более локусов продуцентами карбапенемаз, наличие центрального венозного катетера, проведение искусственной вентиляции легких, парентерального питания, операция на органах брюшной полости, химиотерапия и/или радиотерапия, нейтропения, предшествующая терапия карбапенемами и аминогликозидами. В процессе многофакторного анализа были редуцированы факторы риска и к ним были отнесены пребывание в ОРИТ, абдоминальная операция, химиотерапия и/или радиотерапия, колонизация слизистой оболочки 2 и более локусов (табл. 2). Каждому фактору риска было присвоено определенное количество баллов. Вероятность развития инфекции у больных без факторов риска (0 баллов) составила 4 %, при наличии от 3 до 10 баллов – 26 %, от 11 до 14 баллов – 61 %, от 15 и более – 100 %.

С учетом высоких показателей летальности среди больных после ТГСК с инфекцией, вызванной продуцентами карбапенемаз, экспертами из Италии было предложено оценивать риск неблагоприятного исхода у больных, колонизированных или имевших инфекцию карбапенемоустойчивыми *Enterobacterales*, до выполнения ТГСК и в части случаев рассматривать отсрочку в выполнении трансплантации [36]. В то же время следует отметить, что колонизация слизистых оболочек продуцентами карбапенемаз не была признана экспертами абсолютным противопоказанием к выполнению ТГСК. Позднее A. Forcina и соавт. продемонстрировали возможность «контроля» в стационаре над инфекциями, вызванными *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, что привело к статистически значимому снижению кумулятивной частоты развития подобных инфекций кровотока с 4,6 до 1,6 % ( $p = 0,01$ ) и летальных исходов при этих инфекциях с 62,5 до 16,6 % у больных, которым выполнялась ТГСК [37]. Такое снижение было достигнуто после внедрения в практику дополнительных мер инфекционного контроля и деэскалационного подхода в назначении антибиотиков у пациентов с колонизацией карбапенемазопродуцирующими микроорганизмами. Дополнительные меры инфекционного контроля включали еженедельное взятие мазков со слизистой оболочки прямой кишки в целях мониторинга колонизации полирезистентными бактериями, больных с колонизацией помещали в отдельные палаты, медицинский персонал осуществлял обработку рук антисептическим раствором до и после контакта с больным, ежедневно в палатах проводилась влажная уборка с применением антисептических растворов. При фебрильной нейтропении больным, имевшим колонизацию слизистой оболочки кишечника продуцентами карбапенемаз, назначали комбинацию из 2 и более антибиотиков, активных *in vitro* против изолята, выделенного со слизистой оболочки кишечника (колистин, тигециклин, гентамицин, меропенем, эртапенем) с последующей деэскалацией

**Таблица 2.** Факторы риска развития инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми *Enterobacterales*, у больных с колонизацией слизистой оболочки данными микроорганизмами (шкала M. Giannella) [35]

**Table 2.** Risk factors for infection caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales* in patients with colonization of gut by these bacteria (Giannella risk score) [35]

Фактор риска Risk factor	Баллы Scoring point
Пребывание в ОРИТ Admission to ICU	2
Абдоминальная операция Abdominal surgery	3
Химиотерапия и/или радиотерапия Chemotherapy and/or radiotherapy	4
Колонизация слизистой оболочки 2 локусов Colonization at site besides stool	5
Каждый дополнительный локус колонизации Each additional site of colonization	5

**Примечание.** ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Note.** ICU – intensive care unit.

и модификацией противомикробной терапии, если инфекция не была вызвана продуцентами карбапенемаз.

#### **Деколонизация слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз**

Имеется ряд публикаций, посвященных деколонизации кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз [38–42]. Во всех случаях до проведения деколонизации исследовали чувствительность *Enterobacterales*, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, к противомикробным препаратам и только после этого назначали антибиотик, к которому микроорганизмы были чувствительными *in vitro*. В работе ученых из Израиля были представлены данные 15 больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз [38]. Для эрадикации полирезистентных бактерий со слизистой оболочки кишечника применяли гентамицин в дозе по 80 мг 4 раза в сутки перорально. Медиана длительности приема гентамицина составила 27 дней (7–90 дней). В период применения гентамицина регулярно (1–3 раза в неделю) выполняли микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки кишечника. Деколонизация карбапенемоустойчивых бактерий была достигнута у 66 % больных. Инфекции, вызванные полирезистентными *K. pneumoniae*, развились у 8 (53 %) больных, и в их число вошли не только больные, у которых сохранялась колонизация продуцентами карбапенемаз ( $n = 4$ ), но и пациенты с эрадикацией бактерий со слизистой оболочки кишечника

( $n = 4$ ). У всех больных с персистирующей колонизацией ( $n = 4$ ) был летальный исход.

Позднее теми же исследователями была представлена работа, в которую были включены 50 больных с колонизацией кишечника карбапенемоустойчивыми Enterobacterales [39]. Среди пациентов преобладали больные с заболеваниями системы крови ( $n = 34$ ; 68 %). В большинстве случаев у пациентов определялась колонизация слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* ( $n = 43$ ; 86 %), далее следовали *E. coli* ( $n = 4$ ; 8 %), *Enterobacter* spp. ( $n = 2$ ; 4 %), *Citrobacter* spp. ( $n = 1$ ; 2 %). В целях эрадикации карбапенемоустойчивых микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника применяли гентамицин у 26 (52 %) больных, колистин – у 16 (32 %), сочетание гентамицина и колистина – у 8 (16 %) больных. Исследователи помещали порошок антибиотиков в капсулы, предназначенные для перорального применения. Доза гентамицина составляла по 80 мг 4 раза в сутки, колистина – по 100 мг 4 раза в сутки. Частота деколонизации полирезистентных микроорганизмов была сопоставимой у больных, получавших гентамицин (42 %), колистин (50 %), сочетание обоих препаратов (37,5 %), и была статистически значимо выше, чем в группе контроля со спонтанной эрадикацией (7 %;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$  соответственно). Летальность в группе пациентов, которым проводилась деколонизация, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (22 % против 53 %;  $p < 0,001$ ). Однако сравниваемые группы больных были несопоставимы по ряду показателей. Пациенты, вошедшие в группу контроля, были статистически значимо старше и имели больше коморбидных состояний по сравнению с больными, получавшими антибиотика для деколонизации.

В исследовании из Испании деколонизация изолятов *K. pneumoniae* с продукцией КРС проводилась 44 больным, группу контроля составили 33 пациента [40]. Статистически значимых различий (возраст, тяжелые сопутствующие заболевания) между группами больных не было отмечено. Для деколонизации применяли аминогликозиды (у 63,6 % больных – гентамицин, у остальных – неомидин или стрептомицин). Среди больных, которым назначали антибиотики для деколонизации, в сравнении с группой контроля было зарегистрировано статистически значимо меньше инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (4,5 % против 39,4 %;  $p < 0,001$ ), и летальных исходов (25,0 % против 54,5 %;  $p < 0,008$ ). По результатам многофакторного анализа оказалось, что применение аминогликозида в целях деколонизации Enterobacterales с продукцией карбапенемаз явилось предиктором выживаемости у больных с колонизацией кишечника этими бактериями.

Другое исследование (Италия) включало 50 больных различного профиля и колонизацией слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* с продукцией

КРС [41]. Все карбапенемоустойчивые изоляты были чувствительными к гентамицину. Частота деколонизации составила 68 %. У 27 (54 %) больных в процессе проведения деколонизации возникли различные инфекции, причем у 18 (67 %) из них – инфекции кровотока, вызванные *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. При анализе летальных исходов оказалось, что число случаев, вызванных карбапенемазопродуцирующими *K. pneumoniae*, было статистически значимо меньше среди больных, у которых достигнута эрадикация этих микроорганизмов на слизистой оболочке кишечника, и составило 15 % против 73 % ( $p < 0,001$ ) при персистирующей колонизации. Общая частота летальных исходов была сопоставимой в обеих группах. В процессе применения гентамицина в целях деколонизации было отмечено, что у 25 % больных появились гентамицинустойчивые изоляты на слизистой оболочке кишечника.

Таким образом, суммируя представленные исследования по деколонизации, следует отметить, что большинство исследований относились к наблюдательным, а не к рандомизированным; не у всех больных была достигнута эрадикация Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, развивались инфекции, у части больных возникала реколонизация этими бактериями, появлялась резистентность к аминогликозидам, использованным для деколонизации, что, в свою очередь, приводило к ограничению в выборе антибиотиков для последующего лечения инфекций. Так, частота реколонизации кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз достигала 30 %, а появление резистентности к аминогликозидам во время их приема для деколонизации составляло 14–25 % [39, 40]. Экспертами Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) не было рекомендовано назначение противомикробных препаратов больным в целях деколонизации карбапенемоустойчивых Enterobacterales со слизистых оболочек [42]. Такое заключение было сделано по причине невысоких показателей эрадикации продуцентов карбапенемаз, высокой частоты реколонизации, отсутствия убедительных данных в пользу статистически значимого снижения частоты инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, и летальности.

### Лечение инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Число публикаций по лечению инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, невелико, и в них, как правило, была проанализирована эффективность применения антибиотиков в многопрофильном стационаре, а не у отдельных категорий больных. Полагают, что для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, предпочтительнее назначать сочетание противомикробных

препаратов [43]. Так, по данным ряда исследований, проведенных у больных различных профилей, показатели летальности при монотерапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми микроорганизмами, варьировали от 26,4 до 89,6 %, а при использовании комбинированных режимов терапии — от 13,3 до 58,6 % [44].

На частоту летальных исходов оказывали влияние не только число используемых противомикробных препаратов, но также и локализация инфекционного процесса, тяжесть состояния, профиль больных и другие факторы. В исследование С. de Maio Carrillo и соавт. были включены 127 больных с инфекциями, вызванными карбапенемоустойчивыми *Enterobacteriales*, из них ведущими были пневмония ( $n = 52$ ; 41,0 %) и инфекция мочевыводящих путей ( $n = 51$ ; 40,2 %) [45]. Летальность среди больных с пневмонией была выше и составила 61,4 % против 27,3 % у больных с инфекциями мочевыводящих путей, причем в лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных карбапенемоустойчивыми *Enterobacteriales*, у 96,5 % больных был применен 1 антибиотик.

Исследовательской группой INCREMENT была разработана шкала, оценивающая вероятность летального исхода у больных с инфекциями кровотока, вызванными *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз (INCREMENT-carbapenemase-producing *Enterobacteriales*, INCREMENT-CPE) [46]. Ретроспективное исследование, проведенное в период с 2004 по 2013 г., включало 468 больных из 37 центров 12 стран Европы. Целью работы явилось определение вероятности летального исхода у больных с инфекциями кровотока, вызванными *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз. В этом исследовании доля пациентов ОРИТ составила 36 %, иммунокомпрометированных больных — 16 %. Среди возбудителей инфекции преобладали *K. pneumoniae* (86 %) с продукцией карбапенемаз КРС (75 %). Общая летальность при этих инфекциях в течение 14 и 30 дней была сопоставимой — 35 и 44 % соответственно. Шкала INCREMENT-CPE включала клинические параметры инфекционного процесса, и каждому из этих параметров были присвоены баллы согласно результатам статистического анализа (табл. 3). В шкалу INCREMENT-CPE, помимо клинических характеристик инфекции, были включены шкала Pitt (табл. 4), определяющая вероятность летального исхода при бактериемии, и индекс коморбидности М. Charlson (табл. 5), определяющий вероятность летального исхода в зависимости от возраста, наличия тех или иных коморбидных состояний и их степени тяжести [46–48].

В дальнейшем учеными из Испании было проведено проспективное наблюдательное исследование на базе крупной университетской клиники, целью которого было создание алгоритма противомикробной терапии на основании объединения шкалы М. Giannella, разработанной для определения вероятности развития инфекции у больных с колонизацией *Enterobacteriales*

**Таблица 3.** Оценка вероятности летального исхода при инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз (шкала INCREMENT-CPE) [46]

**Table 3.** Evaluation of the probability of death in patients with infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriales* (INCREMENT-CPE score) [46]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Тяжелый сепсис или септический шок в дебюте инфекции Severe sepsis or septic shock	5
Баллы по шкале Pitt $\geq 6$ Pitt score $\geq 6$	4
Индекс коморбидности М. Charlson $\geq 2$ Charlson comorbidity index $\geq 2$	3
Источник бактериемии вне органов мочевыводящей системы и билиарного тракта Source of bloodstream infection other than urinary or biliary tract	3
Неадекватная стартовая противомикробная терапия Inappropriate early targeted therapy	2

**Таблица 4.** Оценка вероятности летального исхода при бактериемии (шкала Pitt) [47]

**Table 4.** Evaluation of the probability of death in patients with bloodstream infection (Pitt score) [47]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Температура: Temperature:	
35,1–36 или 39,0–39,9 °C 35,1–36 or 39,0–39,9 °C	1
$\leq 35$ или $\geq 40$ °C $\leq 35$ or $\geq 40$ °C	2
Гипотензия (систолическое давление <90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах) Hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg or vasopressor requirement)	2
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	2
Остановка сердечной деятельности Cardiac arrest	4
Ментальный статус: Mental status:	
дезориентация disorientation	1
ступор stupor	2
кома coma	4

с продукцией карбапенемаз, и шкалы INCREMENT-CPE, определяющей вероятность летального исхода у больных с инфекцией, вызванной этими микроорганизмами [49]. С этой целью была исследована колонизация слизистой оболочки кишечника у 903 больных,

Таблица 5. Индекс коморбидности M. Charlson [48]

Table 5. M. Charlson comorbidity index [48]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	1
Хроническая сердечная недостаточность Congestive heart failure	
Заболевание периферических сосудов Peripheral vascular disease	
Деменция Dementia	
Цереброваскулярное заболевание Cerebrovascular disease	
Хроническое обструктивное заболевание легких Chronic obstructive pulmonary disease	
Системное заболевание соединительной ткани Connective tissue disease	
Язвенная болезнь Ulcer disease	
Нарушение функции печени легкой степени Mild liver disease	
Возраст* Age*	
Сахарный диабет Diabetes	2
Гемиплегия Hemiplegia	
Нарушение функции почек умеренной или тяжелой степени Moderate or severe renal disease	
Солитарная опухоль без метастазов Solid tumor without metastases	
Лейкоз Leukemia	
Лимфома Lymphoma	3
Нарушение функции печени умеренной или тяжелой степени Moderate or severe liver disease	
Солитарная опухоль с метастазами Metastatic solid tumor	6
Синдром приобретенного иммунодефицита Acquired immunodeficiency syndrome	

\*Добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 49 лет (50–59 лет – 1 балл, 60–69 – 2 балла и т.д.).

\*1 point is added for each 10 years of life after 49 years (50–59 years – 1 point, 60–69 – 2 points and etc.).

находившихся в ОРИТ, отделениях терапии и хирургии. Колонизация продуцентами карбапенемаз была определена лишь у 94 (10 %) из 903 пациентов. У этих больных дополнительно были выполнены микробиологические исследования мочи, мазков со слизистой оболочки респираторного тракта, хронических язв кожи. Таким образом, из 94 больных, колонизированных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 42 (44,7 %) больных возникла инфекция, вызванная продуцентами карбапенемаз, у 34 (36,2 %) – инфекционный процесс был обусловлен другими возбудителями, а у 18 (19,1 %) – не было зарегистрировано инфекционных осложнений.

В ходе исследования были выделены 2 группы больных: низкого и высокого риска развития инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, на основании шкалы M. Giannella по факторам риска возникновения инфекции и результатам статистического анализа [35]. В группу низкого риска развития инфекции были отнесены больные, имевшие сумму баллов по шкале M. Giannella от 0 до 6, и вероятность развития инфекции у них составляла всего 6,3 %. В группу высокого риска вошли больные, имевшие  $\geq 7$  баллов с вероятностью развития инфекции 84,8 %. Далее были выделены 2 группы риска летального исхода по шкале INCREMENT-CPE среди больных с инфекцией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз [46]. Общая 30-дневная летальность составила 21,3 % у больных, входивших в группу низкого риска летального исхода и имевших от 0 до 7 баллов по шкале INCREMENT-CPE, в то время как в группе высокого риска, насчитывавшей от 8 до 15 баллов по шкале INCREMENT-CPE, летальность достигала 73,1 % ( $p < 0,008$ ). На основании полученных данных был разработан алгоритм лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (рис. 2). У больных, имевших по шкале M. Giannella  $< 7$  баллов (низкий риск), была рекомендована стандартная тактика назначения антибиотиков при развитии инфекции. В случае, если больной относился к группе с низкой вероятностью летального исхода по шкале INCREMENT-CPE, а сумма баллов по шкале M. Giannella составляла  $\geq 7$ , было рекомендовано лечение одним антибиотиком, активным в отношении Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. При высоком риске летального исхода, независимо от суммы баллов по шкале M. Giannella, была рекомендована терапия сочетанием антибиотиков, активных против полирезистентных микроорганизмов. При отсутствии инфекции и высоком риске развития инфекционных осложнений (число баллов по шкале M. Giannella  $\geq 7$ ) было рекомендовано проводить строгий инфекционный контроль в стационаре.

Следует отметить, что, несмотря на устойчивость бактерий к карбапенемам, их назначение допустимо больным с инфекциями, вызванными карбапенемостойчивыми бактериями, если значения МПК

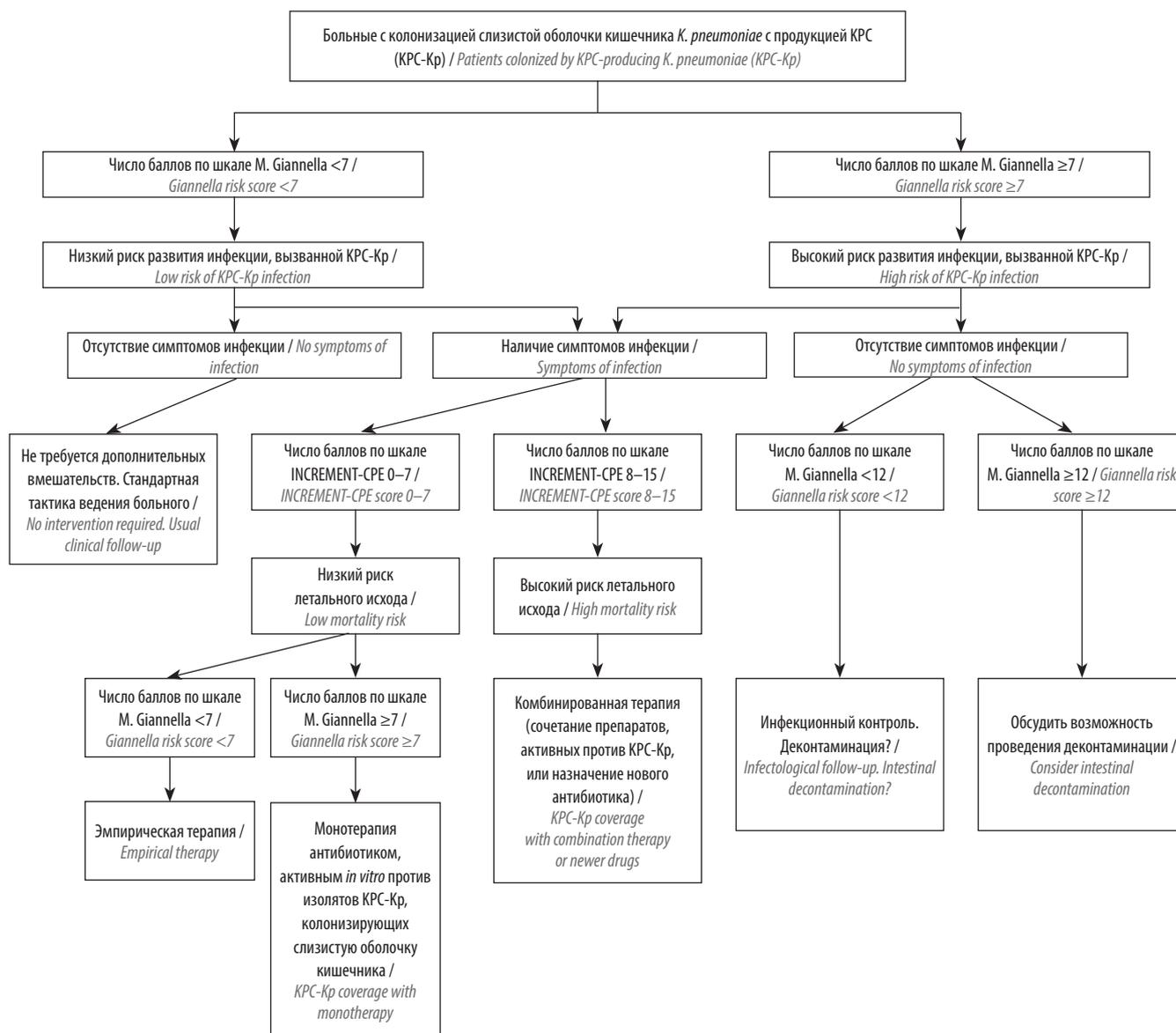


Рис. 2. Алгоритм антимикробной терапии у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз КРС (КРС-Кр) и инфекцией [35, 46, 49]

Fig. 2. Management algorithm for patients with colonization of gut by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) and infection [35, 46, 49]

меропенема составляют от 8 мкг/мл и менее при исследовании чувствительности изолята [43, 44, 50]. Другими исследователями было отмечено, что оптимизация фармакокинетики и фармакодинамики за счет пролонгированной инфузии высоких доз меропенема под контролем концентрации препарата в крови позволяла улучшить результаты терапии инфекций, вызванных КРС-продуцирующими изолятами *K. pneumoniae* с МПК меропенема 32–64 мкг/мл [51, 52].

Для лечения инфекций, вызванных Enterobacteriales с продукцией карбапенемаз, допустимо одновременное назначение 2 карбапенемов. Данная гипотеза основана на синергизме действия меропенема и эртапенема *in vitro* [53]. Молекула карбапенемаз обладает большей аффинностью к эртапенему. В то время

как эртапенем связывается с карбапенемазами, микроорганизм-возбудитель еще не успевает выработать достаточное количество нового фермента, и активность второго карбапенема проявляется в полной мере в отношении инфекционного агента. Учеными из Италии были проанализированы 48 эпизодов инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, у больных ОРИТ различного профиля [54]. Из них у 52,1 % больных была пневмония, у 18,7 % – интраабдоминальные инфекции, у 16,7 % – катетер-ассоциированные инфекции кровотока, у 12,5 % – инфекции кровотока, у 6,2 % – инфекции мочевыводящих путей, у 2,1 % – инфекции кожи и мягких тканей. Пациенты получали различные режимы антимикробной терапии, включавшие 2 карбапенема в сочетании с иными антибиотиками

(колистин, гентамицин, тигециклин). Больным, включенным в группу контроля, не назначали карбапенемы, и лечение им проводилось сочетанием других антибиотиков (колистин, гентамицин, тигециклин). У пациентов, которым применяли 2 карбапенема одновременно, частота летальных исходов была статистически значимо ниже по сравнению с больными, получавшими иные комбинации антимикробных препаратов (29,2 % против 47,9 %;  $p = 0,04$ ).

Помимо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, применяют полимиксины, аминогликозиды, а также тигециклин, фосфомицин. Следует отметить, что все перечисленные препараты проявляют невысокую активность *in vitro* (30–40 %) в отношении Enterobacterales с продукцией карбапенемаз [55].

Среди новых препаратов, доступных в клинической практике для лечения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, следует отметить новый антибиотик — цефтазидим/авибактам. Данный препарат активен в отношении изолятов, продуцирующих сериновые  $\beta$ -лактамазы (AmpC,  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы КРС-тип и OXA-48-тип), и не проявляет активность в отношении металлоферментов класса B [56]. В публикации о применении цефтазидима/авибактама у больных с заболеваниями системы крови и бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз OXA-48, отмечалась более высокая частота излечений в течение 14 дней по сравнению с больными, которым проводили терапию иными антибиотиками (85,7 % против 34,8 %;  $p = 0,031$ ) [57]. В этом исследовании у больных с заболеваниями системы крови во всех случаях цефтазидим/авибактам применяли в сочетании с иными препаратами (аминогликозид, карбапенем, фосфомицин, тигециклин, колистин). Длительность применения антибиотиков была статистически значимо меньше у больных, получавших цефтазидим/авибактам (8 дней против 18 дней;  $p = 0,03$ ).

По результатам многоцентрового исследования (Италия) представлены данные по лечению цефтазидимом/авибактамом 104 больных с бактериемией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией КРС [58]. Медиана от положительной гемокультуры

до назначения цефтазидима/авибактама составила 7 дней (3–9 дней). До назначения цефтазидима/авибактама всем больным проводили лечение сочетанием разных антибиотиков (колистин, тигециклин, фосфомицин, гентамицин, карбапенем, сочетание карбапенемов). Применение цефтазидима/авибактама у большинства пациентов (79 %) было в сочетании с иными антимикробными препаратами (колистин, тигециклин, гентамицин/амикацин, фосфомицин). Летальность в течение 30 дней была статистически значимо ниже, если в сочетание противомикробных препаратов, используемых для лечения, входил цефтазидим/авибактам, и составила 36,5 % против 55,8 % ( $p = 0,005$ ) без этого антибиотика. По данным многофакторного анализа предикторами летального исхода явились септический шок, нейтропения, индекс коморбидности M. Charlson  $\geq 3$ , проведение искусственной вентиляции легких. Предиктором выживаемости был определен единственный фактор — применение цефтазидима/авибактама в лечении.

### Заключение

У больных с заболеваниями системы крови часто развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, варьирует от 5 до 18 %, летальность достигает 60 % и более. В спектре возбудителей инфекций преобладают *K. pneumoniae*, тип карбапенемаз вариабельный и зависит от географического региона. Ведущим фактором возникновения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови является колонизация слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами, и вероятность развития инфекции среди этих больных достигает 60 %. Основное проявление инфекционного процесса — инфекция кровотока. Лечение инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, представляет большую проблему, поскольку возможности лечения таких инфекций крайне ограничены, и предпочтение следует отдавать сочетанию противомикробных средств, назначаемых согласно результатам чувствительности микроорганизма и с учетом детекции типа карбапенемаз.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trecarichi E.M., Pagano L., Martino B. et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in oncological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol* 2016;91(11):1076–81. DOI: 10.1002/ajh.24489.
2. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289(1036):321–31.
3. Lee C.R., Lee J.H., Park K.S. et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol* 2016;7:895. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00895.
4. Chiu S.K., Ma L., Chan M.C. et al. Carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: dissemination and increasing resistance of carbapenemase producers during 2012–2015. *Sci Rep* 2018;8(1):8468. DOI: 10.1038/s41598-018-26691-z.

5. Evans B.A., Amyes S.G. OXA  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2014;27(2):241–63. DOI: 10.1128/CMR.00117-13.
6. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis 2011;17(10):1791–8. DOI: 10.3201/eid1710.110655.
7. Nordmann P., Mariotte S., Naas T. et al. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(5):939–46. DOI: 10.1128/AAC.37.5.939.
8. Naas T., Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. PNAS 1994;91(16):7693–7.
9. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(4):1151–61. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
10. Woodford N., Tierno P.M. Jr, Young K. et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(12):4793–9. DOI: 10.1128/AAC.48.12.4793-4799.2004.
11. Leavitt A., Navon-Venezia S., Chmelnitsky I. et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(8):3026–9. DOI: 10.1128/AAC.00299-07.
12. Maltezou H.C., Giakkoupi P., Maragos A. et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). J Infect 2009;58(3):213–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.01.010
13. Mezzatesta M.L., Gona F., Caio C. et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. Clin Microbiol Infect 2011;17(9):1444–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03572.x.
14. van Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Virulence 2017;8(4):460–9. DOI: 10.1080/21505594.2016.1222343.
15. French C.E., Coope C., Conway L. et al. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. J Hosp Infect 2017;95(1):3–45. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.10.006
16. Pitout J.D.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(10):5873–84. DOI: 10.1128/AAC.01019-15.
17. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Ершова Т.А. и др. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2016;61;11–12;28–38. [Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. et al. Prevalence and antibiotic resistance of carbapenemase-producing gram-negative bacteria in Saint Petersburg and some other regions of the Russian Federation. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2016;61;11–12;28–38. (In Russ.)].
18. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(1);49–56. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Sklenova E.Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;19;1:49–56. (In Russ.)].
19. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология 2017;17(1):36–41. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-36-41. [Edelstein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Prevalence of nosocomial strains *Enterobacteriaceae* have carbapenemases in Russia. Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Njvaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya = Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology 2017;17(1):36–41 (In Russ.)].
20. Shevchenko O.V., Mudrak D.Y., Sklenova E.Y. et al. First detection of VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. Clin Microbiol Infect 2012;18(7):E214–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03827.x.
21. Sukhorukova M., Savochkina J., Alexandrova I. et al. First outbreak of carbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia. 22<sup>nd</sup> European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012, March 31–Apr 3. London, United Kingdom. Available at: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=5700](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=5700).
22. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother 2013;68(5):1204–6. DOI: 10.1093/jac/dks503.
23. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents 2014;44(2):152–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
24. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Sklenova E.Y. et al. *In vitro* activities of avibactam combinations with ceftazidime and aztreonam against clinical *Enterobacteriaceae* isolates recovered from hospitalized patients in Russia: results of the national surveillance. 27<sup>th</sup> European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017, Apr 22–25. Vienna, Austria. Available at: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=51875](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=51875).
25. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A. et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant 2015;50(2):282–8. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
26. Pouch S.M., Satlin M.J. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. Virulence 2017;8(4):391–402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
27. Pagano L., Caira M., Trecarichi E.M. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. Emerg Infect Dis 2014;20(7):1235–6. DOI: 10.3201/eid2007.130094.
28. Balkan I.I., Aygün G., Aydın S. et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. Int J Infect Dis 2014;26:51–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.012.
29. Tofas P., Skiada A., Angelopoulou M. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. Int J Antimicrob Agents 2016;47(4):335–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.011.
30. Satlin M.J., Calfee D.P., Chen L. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma 2013;54(4):799–806. DOI: 10.3109/10428194.2012.723210.
31. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European

- Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
32. Papanicolas L.E., Gordon D.L., Wesselingh S.L., Rogers G.B. Not just antibiotics: is cancer chemotherapy driving antimicrobial resistance? *Trends Microbiol* 2018;26(5):393–400. DOI: 10.1016/j.tim.2017.10.009.
  33. Tischendorf J., de Avila R.A., Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review. *Am J Infect Control* 2016;44(5):539–43. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.005.
  34. Micozzi A., Gentile G., Minotti C. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9.
  35. Giannella M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(12):1357–62. DOI: 10.1111/1469-0691.12747.
  36. Girmenia C., Viscoli C., Piciocchi A. et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement. *Haematologica* 2015;100(9):e373–6. DOI: 10.3324/haematol.2015.125484.
  37. Forcina A., Baldan R., Marasco V. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):114–9. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.
  38. Zuckerman T., Benyamini N., Sprecher H. et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(9):1226–30. DOI: 10.1038/bmt.2010.279.
  39. Oren I., Sprecher H., Finkelstein R. et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial. *Am J Infect Control* 2013;41(12):1167–72. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.04.018.
  40. Machuca I., Gutierrez-Gutierrez B., Perez Cortes S. et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(11):3242–9. DOI: 10.1093/jac/dkw272.
  41. Tascini C., Sbrana F., Flammini S. et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):1972–6. DOI: 10.1128/AAC.02283-13.
  42. Tacconelli E., Mazzaferri F., Marie de Smet A. et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonisation of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.01.005.
  43. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322–8. DOI: 10.1128/AAC.02166-13.
  44. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2). DOI: 10.1128/CMR.00079-17.
  45. de Maio Carrilho C.M.D., Marques de Oliveira L., Gaudereto J. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):629. DOI: 10.1186/s12879-016-1979-z.
  46. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc* 2016;91(10):1362–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
  47. Hilf M., Yu V.L., Sharp J. et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87(5):540–6. DOI: 10.1016/S0002-9343(89)80611-4.
  48. Charlson M.E., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245–51. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
  49. Cano A., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I. et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis* 2018;66(8):1204–10. DOI: 10.1093/cid/cix991.
  50. Tumbarello M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2133–43. DOI: 10.1093/jac/dkv086.
  51. Pea F., Della Siega P., Cojutti P. et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(2):255–8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018.
  52. Del Bono V., Giacobbe D.R., Marchese A. et al. Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: should we get to the PK/PD root of the paradox? *Virulence* 2017;8(1):66–73. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213476.
  53. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3002–4. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
  54. De Pascale G., Martucci G., Montini L. et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care* 2017;21(1):173. DOI: 10.1186/s13054-017-1769-z.
  55. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1067–1113. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system disorders. 2<sup>nd</sup> edn. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1067–1113. (In Russ.)].
  56. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multi-drug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
  57. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118–23. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
  58. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–64. DOI: 10.1093/cid/ciy492.

**Вклад авторов**

К.С. Тандилова: разработка концепции и дизайна, написание текста статьи;

Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна, написание текста статьи, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

K.S. Tandilova: article concept and design development, article writing;

G.A. Klyasova: article concept and design development, article writing, final approval of the manuscript.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

К.С. Тандилова/K.S. Tandilova: <https://orcid.org/0000-0003-3414-9316>

Г.А. Клясова/G.A. Klyasova <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

# Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА (Эраксис® в Российской Федерации)

Н.Н. Климко

Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная, 41

Контакты: Николай Николаевич Климко n\_klimko@mail.ru

**Цель исследования** – оценить эффективность эмпирической терапии анидулафунгином у больных инвазивным кандидозом в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

**Материалы и методы.** В проспективное многоцентровое ( $n = 23$ ) исследование ЭРА в 2015–2017 г. были включены 92 взрослых больных инвазивным кандидозом. В зависимости от варианта назначения анидулафунгина пациентов разделили на 2 сравнимые по демографическим показателям группы. В 1-й группе ( $n = 52$ ; медиана возраста  $50,5 \pm 13,9$  года (19–75 лет); мужчины – 62 %) инвазивный кандидоз был микробиологически подтвержден после начала эмпирической терапии анидулафунгином. Во 2-й группе ( $n = 40$ ; медиана возраста  $47,15 \pm 18,01$  года (18–98 лет); мужчины – 65 %) анидулафунгин назначали после микробиологического подтверждения диагноза инвазивного кандидоза. Группы статистически не различались по факторам риска, этиологии инвазивного кандидоза, частоте поражения различных органов и систем, а также по показателям APACHE II и SOFA на момент назначения анидулафунгина.

**Результаты и заключение.** Общая выживаемость на 30-е сутки после лабораторного подтверждения инвазивного кандидоза была статистически достоверно выше в группе эмпирической терапии (66 % vs 58 %;  $p = 0,04416$ ). Кроме этого, эмпирическое назначение анидулафунгина сопровождалось значительным снижением продолжительности пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии ( $13,5 \pm 19,7$  сут vs  $21 \pm 15$  сут) и общего времени лечения ( $22 \pm 18$  сут vs  $29 \pm 21$  сут).

**Ключевые слова:** анидулафунгин, инвазивный кандидоз, *Candida*

**Для цитирования:** Климко Н.Н. Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА (Эраксис® в Российской Федерации). Онкогематология 2019;14(3):90–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-90-97

## Empirical anidulafungin therapy increases the treatment efficacy in invasive candidiasis: ERA study results (Eraxis® in the Russian Federation)

N. N. Klimko

Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

**The objective** of the study was to evaluate the effectiveness of empirical therapy with anidulafungin in patients with invasive candidiasis in real clinical practice in Russian healthcare institutions.

**Materials and methods.** In a prospective multicenter ( $n = 23$ ) ERA study in 2015–2017, 92 adult patients with invasive candidiasis were included. Depending on the type of anidulafungin administration, patients were divided into 2 comparable demographic groups. In the 1st group ( $n = 52$ ; median age  $50.5 \pm 13.9$  years (19–75 years); men – 62 %), invasive candidiasis was microbiologically confirmed after the initiation of empirical anidulafungin therapy. In the 2nd group ( $n = 40$ ; median age  $47.15 \pm 18.01$  years (18–98 years); men – 65 %), patients received anidulafungin only after microbiological confirmation of invasive candidiasis. The groups did not statistically differ in risk factors, etiology of invasive candidiasis, the frequency of various organs damage, and also in APACHE II and SOFA score at the time of anidulafungin administration.

**Results and conclusion.** Overall survival on the 30th day after laboratory confirmation of invasive candidiasis was statistically significantly higher in the empirical therapy group (66 % vs 58 %;  $p = 0.04416$ ). In addition, the empirical anidulafungin therapy was lead to a significant decrease in the duration of stay in intensive care units ( $13.5 \pm 19.7$  days vs  $21 \pm 15$  days) and the total treatment time ( $22 \pm 18$  days vs  $29 \pm 21$  days).

**Key words:** anidulafungin, invasive candidiasis, *Candida*

**For citation:** Klimko N. N. Empirical anidulafungin therapy increases the treatment efficacy in invasive candidiasis: ERA study results (Eraxis® in the Russian Federation). Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):90–7.

Инвазивный кандидоз (ИК) – самый распространенный инвазивный микоз в России. Ежегодно в нашей стране возникает более 11 тыс. случаев ИК [1]. Частота ИК в России составляет 8,29 на 100 тыс. населения, что соответствует результатам исследования LIFE в странах Европы, в котором данный показатель варьирует от 2,2 до 11 на 100 тыс. населения [2].

*Candida* spp. – важные нозокомиальные патогены, составляют 8,4 % возбудителей внутрибольничных инфекций в крупных стационарах России [3]. При этом подавляющее количество случаев ИК возникает у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также у онкологических и гематологических пациентов [4]. ИК характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая, по данным ранее проведенного в России крупного исследования ИК у больных в ОРИТ (КРИТ), составила 57 % [5].

Анидулафунгин (Эраксис®) – новый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов, который отличается широким спектром фунгицидной активности против *Candida* spp. [6]. Эффективность анидулафунгина доказана в крупных контролируемых клинических исследованиях [7–11]. Препарат был зарегистрирован в России в 2012 г. как препарат для лечения ИК у взрослых больных. Ранее мы показали, что применение анидулафунгина эффективно и безопасно, общая выживаемость всех получавших анидулафунгин больных в течение 30 сут составила 78 %. При этом общая выживаемость пациентов с кандидемией в течение 30 сут составила 66 %, что существенно выше аналогичного показателя в ранее проведенном в России исследовании КРИТ (43 %), в ходе которого пациенты не получали анидулафунгин [12].

Важнейшее условие успешного лечения ИК – раннее назначение противогрибковых лекарственных средств (ЛС) [13–15]. Однако эффективность ранней эмпирической терапии анидулафунгином у больных ИК в России ранее не определяли.

**Цель исследования** – оценить эффективность эмпирической терапии анидулафунгином у больных ИК в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

### Материалы и методы

В 2015–2017 гг. мы провели наблюдательное многоцентровое исследование в ОРИТ, а также в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения России.

Критерии включения в исследование:

- наличие показаний для эмпирической противогрибковой терапии согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение микозов в ОРИТ» (2015): лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра

действия, в сочетании с наличием 2 и более факторов риска развития ИК (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов) [16];

- или выделение *Candida* spp. из стерильных в норме биосубстратов (кровь, спинномозговая жидкость, перитонеальная жидкость и др.);
- возраст старше 18 лет;
- получение пациентом не менее 1 суточной дозы анидулафунгина.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет;
- предполагаемая продолжительность жизни менее 48 ч;
- аллергическая реакция на эхинокандины.

В исследование последовательно включали всех поступивших в учреждение здравоохранения пациентов, получивших лечение анидулафунгином. Пациентов включали в исследование с момента начала лечения анидулафунгином, после чего проводили ретроспективный (исходные характеристики, факторы риска ИК, диагностические мероприятия, диагноз основного заболевания и др.) и проспективный (диагноз ИК, эффективность и безопасность лечебных мероприятий и др.) сбор данных. Исследователи вели пациентов до их выписки из больницы или до наступления смерти.

Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты, которая включала демографические данные, клинический диагноз основного заболевания, факторы риска развития ИК, клинические симптомы ИК, наличие признаков поражения различных органов и систем, показатели APACHE II и SOFA при поступлении в ОРИТ и назначении анидулафунгина, результаты микробиологических анализов, описание применения анидулафунгина (эмпирическое, корректирующее эмпирическое при неэффективности предыдущего противогрибкового ЛС или этиотропное на основании данных микробиологического анализа), клиническую и микробиологическую оценку эффективности терапии анидулафунгином, зарегистрированные при приеме анидулафунгина нежелательные явления, а также результаты лечения (выздоровление, выживаемость в течение 30 дней после лабораторного подтверждения наличия ИК, смерть, осложнения).

Посев крови и других стерильных в норме биосубстратов (спинномозговая жидкость, перитонеальная жидкость и др.), а также определение вида *Candida* проводили в микробиологических лабораториях, участвовавших в исследовании лечебных учреждений. Время, частоту проведения и тип микробиологического исследования определяли лечащие врачи с учетом клинической оценки пациента.

Диагностировали ИК на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой изучения микозов (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [17].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica для Windows (версия 10.0). Выживаемость больных в течение 30 сут с момента лабораторного подтверждения наличия ИК оценивали по методу Кокса.

### Результаты

В исследование ЭРА включили 300 больных из 23 учреждений здравоохранения России. Мужчин – 57 %, женщин – 43 %. Возраст больных составил 18–98 лет (медиана  $49 \pm 17$  лет). Наличие ИК было лабораторно установлено у 92 обследованных больных, у 75 из которых выявили кандидемию. Результаты лечения больных с кандидемией представлены нами ранее [12].

В зависимости от времени назначения анидулафунагина 92 больных ИК разделили на сравнимые по демографическим показателям 2 группы. В 1-й группе ( $n = 52$ ; медиана возраста  $50,5 \pm 13,9$  года (19–75 лет); мужчины – 62 %) ИК был микробиологически подтвержден после начала эмпирической терапии анидулафунагином. Во 2-й группе ( $n = 40$ ;

медиана возраста  $47,15 \pm 18,01$  года (18–98 лет); мужчины – 65 %) анидулафунагин назначали после микробиологического подтверждения наличия ИК (этиотропная терапия).

У всех получавших анидулафунагин больных было более 2 факторов риска развития ИК, частота которых в группах сравнения достоверно не различалась (табл. 1). Следует отметить, что выявленные факторы риска совпадают с описанными в российских клинических рекомендациях [16]. У большинства больных применяли антибактериальные ЛС широкого спектра действия, центральный венозный катетер и полное парентеральное питание.

Наличие ИК у пациентов в группах сравнения наиболее часто подтверждали на основании исследования крови и спинномозговой жидкости, реже – перитонеальной жидкости, биоптата кожи и аутопсийного материала (табл. 2).

У большинства пациентов в группах сравнения возбудителями ИК были *Candida non-albicans* (62 % vs 52 %, табл. 3), что совпадает с результатами крупного исследования этиологии ИК в России Н.В. Васильевой и соавт. [18], а также исследования КРИТ и с данными В. Kullberg и соавт. [5, 11]. Однако в отличие от указанных авторов мы чаще выявляли *Candida glabrata* и *Candida krusei*, реже – *Candida parapsilosis*.

Пациенты в группах сравнения достоверно не различались по частоте кандидемии и поражения

Таблица 1. Факторы риска развития инвазивного кандидоза в группах сравнения, %

Table 1. Risk factors for invasive candidiasis in comparison groups, %

Фактор риска Risk factor	Эмпирическая терапия ( $n = 52$ ) Empirical therapy ( $n = 52$ )	Этиотропная терапия ( $n = 40$ ) Etiotropic therapy ( $n = 40$ )
Антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия Broad-spectrum antibacterial drugs	94	100
Центральный венозный катетер Central venous catheter	94	98
Полное парентеральное питание Complete parenteral nutrition	65	53
Хирургическое вмешательство в течение последних 2 нед Surgery within the past 2 weeks	29	23
Гемодиализ Hemodialysis	25	33
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	21	13
Трансплантация органов или тканей Organ and tissue transplantation	23	5
Перфорация желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal Perforation	15	10
Инфицированный панкреонекроз Infected pancreatic necrosis	4	3

**Таблица 2.** Субстраты, из которых выявляли возбудителя инвазивного кандидоза, в группах сравнения, %

**Table 2.** The substrates from which the pathogen of invasive candidiasis was isolated, by comparison groups, %

Субстрат Substrate	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кровь Blood	70	85
Спинномозговая жидкость Cerebrospinal fluid	20	10
Перитонеальная жидкость Peritoneal fluid	4	5
Биоптат кожи Skin biopsy	4	0
Аутопсийный материал Autopsy material	2	0

**Таблица 3.** Этиология инвазивного кандидоза в группах сравнения, %

**Table 3.** Etiology of invasive candidiasis in comparison groups, %

Вид возбудителя Pathogens	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
<i>Candida albicans</i>	38	48
<i>Candida glabrata</i>	19	30
<i>Candida krusei</i>	19	13
<i>Candida tropicalis</i>	17	8
<i>Candida parapsilosis</i>	2	3
<i>Candida kefyr</i>	0	3
<i>Candida famata</i>	0	3
<i>Candida lusitania</i>	2	0
Не определен Not detected	8	0
≥2 возбудителей ≥2 pathogens	6	5

различных органов и систем (табл. 4). Следует отметить высокую частоту поражения ≥2 органов (40 % vs 45 %), что свидетельствует о тяжести состояния пациентов.

Бактериемию выявили у 58 и 68 % больных, диагноз сепсиса был установлен у 54 и 63 % пациентов соответственно. Следует отметить в группах сравнения высокую частоту почечной (15 % vs 28 %) и печеночной

**Таблица 4.** Поражение органов и систем в группах сравнения, %

**Table 4.** Organs involvement in comparison groups, %

Поражение органов и систем Organs and systems involvement	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кандидемия Candidemia	70	86
Поражение почек Kidney involvement	27	40
Поражение легких Lung involvement	19	20
Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	20	10
Эндокардит Endocarditis	12	13
Артрит Arthritis	6	5
Перитонит Peritonitis	4	5
Остеомиелит Osteomyelitis	4	3
Эндофтальмит Endophthalmitis	4	0
Поражение кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue damage	4	0
Поражение ≥2 органов ≥2 organs involvement	40	45

(15 % vs 23 %) недостаточности, что затрудняет применение триазоловых и полиеновых противогрибковых ЛС [16, 19, 20].

Включенные в обе группы пациенты были в тяжелом состоянии, при этом медианы показателей APACHE II (20,5 ± 7,9 vs 17,9 ± 8,97) и SOFA (7,0 ± 3,8 vs 7,36 ± 3,38) на момент назначения анидулафунгина в группах сравнения не различались.

Общая выживаемость пациентов на 30-е сутки после лабораторного подтверждения ИК составила 62 %, что существенно выше аналогичного показателя в ранее проведенном в России исследовании КРИТ (43 %) [12]. При этом общая выживаемость больных в группе эмпирической терапии была статистически достоверно выше (66 % vs 58 %; p = 0,04416) (рис. 1). Кроме этого, эмпирическое назначение

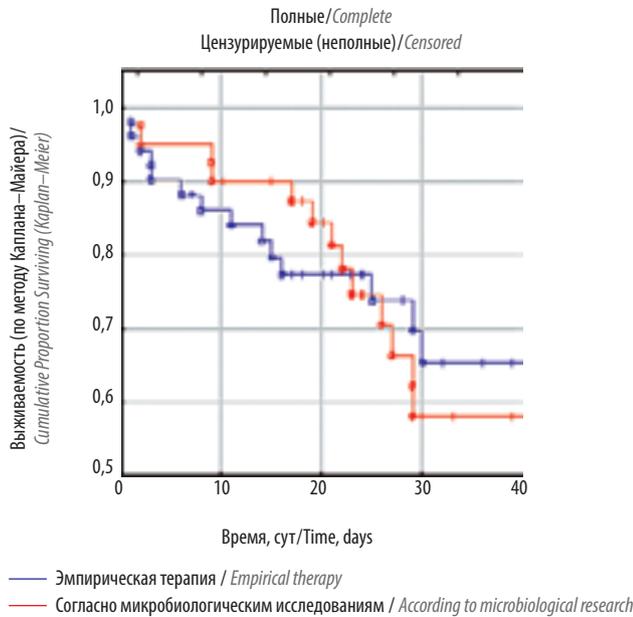


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах сравнения в течение 30 сут с момента лабораторного подтверждения наличия инвазивного кандидоза

Fig. 1. The overall survival of patients in the comparison groups within 30 days from laboratory confirmation of invasive candidiasis

анидулафунгина сопровождалось значительным снижением продолжительности пребывания в ОРИТ ( $13,5 \pm 19,7$  сут vs  $21 \pm 15$  сут;  $p = 0,8674$ ).

### Обсуждение

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин (эхинокандины) — препараты выбора для лечения большинства форм ИК, за исключением кандидозного менингита и эндофтальмита [16, 19, 20]. Эхинокандины обладают широким спектром активности против большинства клинически важных *Candida* spp., а их превосходство в лечении ИК по сравнению с другими противогрибковыми ЛС доказано в контролируемых клинических испытаниях. Например, метаанализ 7 клинических испытаний с 1915 больными ИК показал, что при сравнении с триазольными и полиеновыми ЛС лечение эхинокандинами сопровождалось достоверным снижением летальности пациентов [21]. Группа эхинокандинов отличается хорошим профилем безопасности, а анидулафунгин — дополнительно еще и отсутствием известных лекарственных взаимодействий, и возможностью применения у больных с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью [16, 19, 20].

Кроме этого, существуют многочисленные доказательства эффективности ранней терапии ИК [13–15, 22, 23]. Это особенно актуально для пациентов с кандидемией и септическим шоком, для которых начало противогрибкового лечения более чем через 24 ч после начала шока связано почти со 100 % летальностью

[15]. Раннее начало противогрибковой терапии становится все более популярным, что соответствует 45–65 % всех назначений в европейских ОРИТ [24, 25]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют, что раннее применение анидулафунгина достоверно снижает летальность больных ИК.

Однако раннюю терапию ИК затрудняет отсутствие быстрых и эффективных методов диагностики. Стандартный метод диагностики ИК — посев крови обладает недостаточной диагностической чувствительностью. Увеличение объема крови ( $\geq 40$  мл/сутки для взрослого пациента) повышает эффективность диагностики ИК [16, 19], но проблема сохраняется у больных без кандидемии и пациентов, инфицированных *C. glabrata* [26]. Кроме этого, среднее время выявления *Candida* spp. при посеве крови составляет 3 дня и может достигать 8 дней для *C. glabrata* [27]. Следовательно, посев крови — недостаточно чувствительный и слишком медленный метод диагностики для ранней терапии ИК.

Для раннего применения противогрибковых ЛС можно использовать превентивную терапию с применением методов некультуральной диагностики, а также основанную на определении факторов риска развития ИК эмпирическую терапию.

В настоящее время существует несколько методов некультуральной диагностики ИК. Например, зарегистрированные для применения в нашей стране методы определения маннана и антимааннанового IgG (Platelia, Bio-Rad, США) в сыворотке крови. Следует отметить, что чувствительность и специфичность раздельного применения этих тестов невелики [28]. Кроме этого, эффективность тестов зависит от вида возбудителя ИК: показатели чувствительности выше с *C. albicans* и *C. glabrata*, ниже — с *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* [29]. В настоящее время повторное определение маннана и антимааннанового IgG в сыворотке крови используют преимущественно у гематологических пациентов [30], которые составляют меньшинство больных ИК.

Еще один метод ранней диагностики ИК — тест на (1,3)- $\beta$ -D-глюкан, компонент клеточной стенки видов *Candida* и некоторых других возбудителей микозов. Метаанализ 16 исследований показал, что объединенная чувствительность этого теста составляет 76 %, специфичность — 85 % [31], однако он не зарегистрирован для применения в нашей стране.

Полимеразные цепные реакции (ПЦР), которые выявляют ДНК *Candida* в цельной крови, плазме или сыворотке, могут быть достаточно чувствительны и специфичны [32]. Однако до настоящего времени нет коммерчески доступных ПЦР-тестов, которые прошли адекватные клинические испытания.

Первый коммерчески доступный автоматизированный экспресс-анализ, который быстро и эффективно выявляет разные *Candida* spp. в крови, T2Candida (T2Biosystems) сочетает ПЦР в реальном времени

с T2-магнитным резонансом. В многоцентровом клиническом исследовании T2Candida среднее время определения видов *Candida* у пациентов с кандидемией составило 4,4 ч, а общая чувствительность метода — 91 % [33]. Была показана высокая специфичность в целом и для *Candida* не-*albicans*: *C. krusei* и *C. glabrata* — 99,9 %, *C. parapsilosis* — 99,3 % [33]. К сожалению, до сих пор T2Candida не зарегистрирован для применения в нашей стране.

Следует отметить, что до сих пор нет убедительных доказательств клинической эффективности превентивной терапии ИК. Например, в 2 рандомизированных, плацебоконтролируемых испытаниях не было получено доказательств эффективности превентивной терапии эхинокандинами в группах пациентов с высоким риском развития ИК [34, 35]. Превентивная терапия ИК не входит в современные клинические рекомендации [16, 19, 20]. Кроме этого, применение превентивной терапии ИК в нашей стране невозможно в связи с отсутствием зарегистрированных методов эффективной некультуральной диагностики.

Эмпирическую антифунгальную терапию обычно применяют у пациентов с факторами риска развития ИК при отсутствии других известных причин лихорадки, рефрактерной к антибактериальным ЛС [16, 19, 20]. Эффективность эмпирической антифунгальной терапии была показана как у гематологических больных с нейтропенией, так и у пациентов без нейтропении в ОРИТ [36, 37].

Согласно рекомендациям IDSA эмпирическую антифунгальную терапию назначают больным с факторами риска ИК и температурой тела  $>38^{\circ}\text{C}$ , рефрактерной к антибактериальным ЛС. Следует учитывать результаты серологических исследований и посева нестерильного материала. При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию начинают немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК — эхинокандины [20].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям показанием для эмпирической терапии ИК является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, в сочетании с наличием 2 и более факторов риска развития ИК (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание,

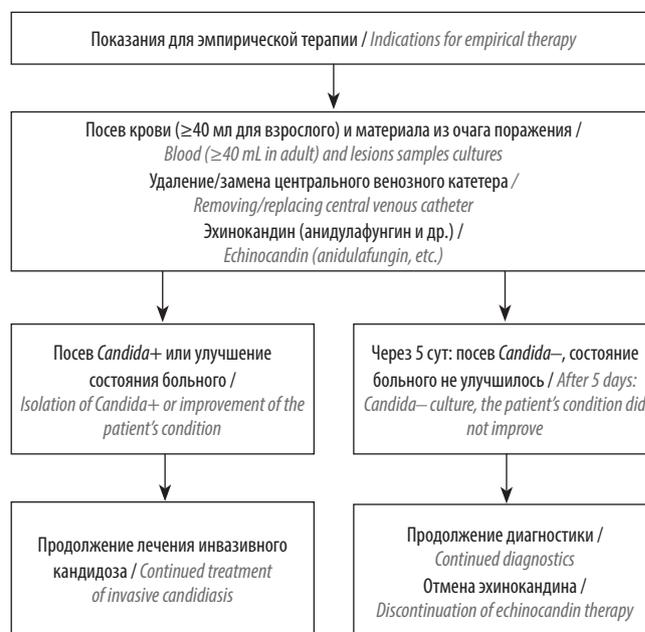


Рис. 2. Алгоритм эмпирической терапии инвазивного кандидоза  
Fig. 2. Empirical therapy algorithm for invasive candidiasis

применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов). Препараты выбора для эмпирической терапии ИК — анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин [16]. При этом в отечественных и зарубежных рекомендациях подчеркнута необходимость активных диагностических мероприятий (выявление очагов поражения, посев материала из очагов и  $\geq 40$  мл крови в сутки для взрослого пациента), а также незамедлительного удаления или замены центрального венозного катетера [16, 19, 20].

На основании отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ИК, а также результатов нашего исследования можно предложить алгоритм эмпирической терапии ИК (рис. 2).

Наконец, результаты исследования показали, что при эмпирическом назначении анидулафунгина медиана продолжительности пребывания в ОРИТ сокращалась на 7,5 сут ( $13,5 \pm 19,7$  сут vs  $21 \pm 15$  сут), а медиана общего времени лечения — на 7 сут ( $22 \pm 18$  сут vs  $29 \pm 21$  сут). На наш взгляд, такое снижение продолжительности лечения в ОРИТ и стационаре может сопровождаться сокращением стоимости лечения, но для подтверждения этого тезиса необходимо проведение фармакоэкономического исследования.

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

1. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE Program. *Проблемы медицинской микологии* 2014;16(1): 3–7. [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE Program model. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology* 2014;16(1): 3–7. (In Russ.)].
2. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fung* 2017;3(4):1–29. DOI: 10.3390/jof3040057.
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016;61:5–6. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2016;61:5–6. (In Russ.)].
4. Шагдилеева Е.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С. и др. Результаты исследования инвазивного кандидоза в Санкт-Петербурге. *Проблемы медицинской микологии* 2015;17(2):148–9. [Shagdilayeva E.V., Raush E.R., Bogomolova T.S. et al. The results of the invasive candidiasis study in Saint-Petersburg. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology* 2015;17(2):148–9. (In Russ.)].
5. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T. et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. *ECCMID* 2015.
6. Pfaller M.A., Boyken I., Hollis R.J. et al. *In vitro* activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43(11):5425–7. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5425-5427.2005.
7. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472–82. DOI: 10.1056/NEJMoa066906.
8. Ruhnke M., Paiva J.A., Meersseman W. et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):680–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03784.x.
9. Reboli A.C., Shorr A.F., Rotstein C. et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011;11:261. DOI: 10.1186/1471-2334-11-261.
10. Nucci M., Colombo A.L., Petti M. et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. *Mycoses* 2014;57(1):12–8. DOI: 10.1111/myc.12094.
11. Kullberg B., Vasquez J., Mootsikapun P. et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2368–77. DOI: 10.1093/jac/dkx116.
12. Клишко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафуногина – ЭРА (Эраксис в Российской Федерации). *Проблемы медицинской микологии* 2018;(3):21–5. [Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M. et al. Prospective multicenter study results of anidulafungin therapy – ERA (Eraxis in the Russian Federation). *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology* 2018;(3):21–5. (In Russ.)].
13. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:465–9.
14. Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J., Bow E.J. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011;49(2):113–20. DOI: 10.3109/13693786.2010.512300.
15. Kollef M., Micek S., Hampton N. et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739–46. DOI: 10.1093/cid/cis305.
16. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. М.: Фармтек, 2015. С. 95. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. Ed.: N.N. Klimko Moscow: Farmtek, 2015, P. 95. (In Russ.)].
17. De Pauw B., Walsh T., Donnelly J. 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;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660.
18. Vasilyeva N.V., Raush E.R., Rudneva M.V. et al. Etiology of invasive candidosis agents in Russia: a multicenter epidemiological survey. *Front Med* 2018;12(1):84–91. DOI: 10.1007/s11684-017-0612-x.
19. Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19–37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
20. Pappas P.G., Kauffman C.A., David R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
21. Andes D.R., Safdar N., Baddley J.W. et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):1110–22. DOI: 10.1093/cid/cis021.
22. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25–31. DOI: 10.1086/504810.
23. Farmakiotis D., Kyvernitakis A., Tarand, J.J., Kontoyiannis D.P. Early initiation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with *Candida glabrata* fungaemia: a potential benefit from infectious disease consultation. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(1):79–86. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.07.006.
24. Wissing H., Ballus J., Bingold T.M. et al. Intensive care unit-related fluconazole use in Spain and Germany: patient characteristics and outcomes of a prospective multicenter longitudinal observational study. *Infect Drug Resist* 2013;6:15–25. DOI: 10.2147/IDR.S38945.
25. Leroy O., Bailly S., Gangneux J.P. et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AMAR-CAND 2 study. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):2. DOI: 10.1186/s13613-015-0103-7.
26. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the “missing 50 %” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1284–92. DOI: 10.1093/cid/cit006.
27. Pfeiffer C.D., Samsa G.P., Schell W.A. et al. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):2879–83. DOI: 10.1128/JCM.00609-11.
28. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of

- invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 2016;20(1):149. DOI: 10.1186/s13054-016-1324-3.
29. Held J., Kohlberger I., Rappold E. et al. Comparison of (1-3)-b-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013;51:1158–64.
30. Mikulska M., Calandra T., Sanguinetti M. et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6):R222. DOI: 10.1186/cc9365.
31. Karageorgopoulos D.E., Vouloumanou E.K., Ntziora F. et al. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):750–70. DOI: 10.1093/cid/ciq206.
32. Avni T., Leibovici L., Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):665–70. DOI: 10.1128/JCM.01602-10.
33. Mylonakis E., Clancy C.J., Ostrosky-Zeichner L. et al. T2magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):892–9. DOI: 10.1093/cid/civ959.
34. Knitsch W., Vincent J.L., Utzolino S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1671–8. DOI: 10.1093/cid/civ707.
35. Ostrosky-Zeichner L., Shoham S., Vazquez J. et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014;58(9):1219–26. DOI: 10.1093/cid/ciu074.
36. Hsu D.I., Nguyen M., Nguyen L. et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1765–70. DOI: 10.1093/jac/dkq216.
37. Puig-Asensio M., Peman J., Zaragoza R. et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42(6):1423–32. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000221.

**ORCID автора/ORCID of author**

Н.Н. Климко/N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

**Financing.** The study was supported by Pfizer Innovation LLC.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

# Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства анидулафунгин (Эраксис®) у взрослых больных инвазивным кандидозом

С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина, В. О. Смирнова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 400 001 Волгоград, ул. Циолковского, 1

Контакты: Сергей Владимирович Недогода nedogodasv@rambler.ru

**Цель исследования** – провести оценку экономических последствий применения препарата анидулафунгин (Эраксис®) в сравнении с рекомендованными схемами терапии у взрослых пациентов с инвазивным кандидозом.

**Материалы и методы.** Оценка экономических последствий проводилась с использованием анализа показателей «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет». Расчет затрат выполнялся в модели, разработанной в программе Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Анализ эффективности показал, что применение анидулафунгина характеризуется более высокой выживаемостью (79,25 % vs 66,17 % для каспофунгина и 60,84 % для микафунгина). Стоимость курса анидулафунгина составила 377,7 тыс. рублей, что сопоставимо со стоимостью курса терапии каспофунгином и на 61 % ниже стоимости терапии микафунгином. Анализ «затраты–эффективность» показал, что применение препарата анидулафунгин при лечении инвазивного кандидоза фармакоэкономически эффективно и обладает сопоставимым с каспофунгином коэффициентом эффективности затрат по показателю эффективности терапии в течение 7 дней и превосходит его с точки зрения стоимости сохранения жизни пациента на 14,5 %. По сравнению с микафунгином терапия анидулафунгином является одновременно более экономичной и более эффективной с точки зрения сохранения жизни пациента, ее преимущество достигает 45 %.

Анализ «влияния на бюджет» показал, что при полной замене используемых в настоящее время схем лечения у целевой популяции из 11 840 пациентов с инвазивным кандидозом на терапию анидулафунгином можно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения до 17 %, или на 1458,6 млн руб. в год. Средняя экономия в 3-летнем горизонте исследования с учетом постепенного переключения 25, 50 и 75 % целевой популяции пациентов составила 1277,9 млн руб. в год, или 14,4 %. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов.

**Заключение.** На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата анидулафунгин (Эраксис®) у пациентов с инвазивным кандидозом с экономической точки зрения является предпочтительной опцией по сравнению с использованием других текущих схем терапии.

**Ключевые слова:** кандидоз, инвазивный кандидоз, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, анализ «влияния на бюджет», анализ «затраты–эффективность»

**Для цитирования:** Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Смирнова В. О. Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства анидулафунгин (Эраксис®) у взрослых больных инвазивным кандидозом. Онкогематология 2019;14(3):98–108.

DOI: 10.17 650/1818-8346-2019-14-3-98-108

## Pharmacoeconomic analysis of the anidulafungin (Eraxis®) in adult patients with invasive candidiasis

S. V. Nedogoda, A. S. Salasyuk, I. N. Barykina, V. O. Smirnova

Volgograd State Medical University; 1 Tsiolkovskogo St., Volgograd 400001, Russia

**Objective:** to assess the economic outcomes of using anidulafungin (Eraxis®) in comparison with the recommended treatment regimens in adult patients with invasive candidiasis.

**Materials and methods.** The economic impact assessment was carried out using “cost–effectiveness” analysis and “budget impact” analysis. “Cost–effectiveness” and “budget impact” analyses were performed in Microsoft Excel model.

**Results.** An analysis of the effectiveness showed that the use of anidulafungin is characterized by higher survival (79.25 % vs 66.17 % for caspofungin and 60.84 % for mikafungin). The cost of anidulafungin was 377.7 thousand rubles, which is comparable with the course of caspofungin and 61 % lower than the cost of micafungin therapy. “Cost–effectiveness” analysis showed that the use of the anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis is pharmacoeconomically effective and has a “cost–effectiveness” ratio comparable to caspofungin in terms of the effectiveness of therapy for 7 days and exceeds it in terms of the cost of preserving the patient’s life by 14.5 %. Compared to micafungin, anidulafungin is both more economical and more effective in terms of preserving the patient’s life, reaching an advantage of up to 45 %.

An analysis of the impact on the budget showed that with the complete replacement of the currently used treatment regimens in the target population of 11,840 patients with invasive candidiasis with anidulafungin, it is possible to reduce the burden on the budget of the healthcare system to 17 % or 1458.6 million rubles in year. The average savings in the 3-year study horizon, taking into account the gradual switching

of 25, 50 and 75 % of the target patient population, amounted to 1277.9 million rubles per year or 14.4 %. A sensitivity analysis confirmed the results.

**Conclusion.** Based on results, it can be concluded that the use of the drug anidulafungin (Eraxis®) in patients with invasive candidiasis is economically the preferred option compared to the use of current antibiotic therapy regimens.

**Key words:** candidiasis, invasive candidiasis, anidulafungin, caspofungin, micafungin, “budget impact” analysis, “cost–effectiveness” analysis

**For citation:** Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O. Pharmacoeconomic analysis of the anidulafungin (Eraxis®) in adult patients with invasive candidiasis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):98–108.

## Введение

Согласно данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям и Межрегиональной общественной организации «Российский сепсис форум», представленных в национальных рекомендациях «Диагностика и лечение инвазивных микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» (2015) [1], за последние десятилетия микозы стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и др.), пандемия вируса иммунодефицита человека, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных (глубоких) микозов (ИК) [2]. Количество ИК прогрессивно увеличивается, наиболее распространенными возбудителями ИК являются *Candida* spp. [3]. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз составляют 75–90 % всех случаев ИК. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз наиболее часто развиваются у пациентов в хирургических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными (>40 % поверхности тела) глубокими ожогами, пациентов после трансплантации солидных органов [1]. Частота ИК у больных в ОРИТ варьирует от 1 до 10 % в зависимости от профиля отделений. [1]. Общая летальность при ИК сохраняется высокой, составляя 35–43 % [4].

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям эхинокандины – препараты выбора для лечения ИК [1, 5, 6]. Однако в исследовании КРИТ только 14 % больных получали эхинокандины (каспофунгин и микафунгин). Кроме этого, существуют многочисленные доказательства эффективности ранней терапии ИК [1, 5, 6]. В исследовании КРИТ у 81 больного противогрибковые лекарственные препараты (ЛП) назначили после лабораторного

подтверждения ИК, а 19 % пациентов не получили антимикотической терапии [4].

В исследовании ЭРА показаны высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности анидулафунгина у больных ИК, включая септический шок [7]. Улучшение состояния наблюдали у 79 % обследованных больных, отсутствие эффекта – у 5,7 %, рецидив инфекции – у 1,3 %. Общая выживаемость обследованных лиц в течение 30 сут с момента начала применения анидулафунгина составила 78 % по сравнению с 43 % в исследовании КРИТ.

Анидулафунгин в настоящее время зарегистрирован в России, однако он не входит в государственные перечни, согласно которым происходит возмещение лекарственных затрат за счет бюджетных средств. В связи с этим представлялось актуальным сопоставить его фармакоэкономическую эффективность с другими средствами, в настоящее время широко применяемыми для лечения пациентов с ИК.

**Цель исследования** – оценка экономических последствий (анализ показателей «влияние на бюджет» и «затраты–эффективность») применения препарата анидулафунгин (Эраксис®).

## Материалы и методы

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в Microsoft Excel, которая позволяет провести анализ показателей «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет» при применении препарата анидулафунгин (Эраксис®) и других стратегий антифунгальной терапии ИК.

**Выбор альтернативы для сравнения с исследуемым препаратом.** Согласно существующим клиническим рекомендациям [1] эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с предполагаемыми клиническими признаками ИК до его лабораторного подтверждения. Основанием для эмпирического применения антимикотиков является очень высокая летальность при ИК, а также относительно низкая эффективность и значительная продолжительность диагностики.

Таким образом, однозначных рекомендаций по выбору оптимального антимикотика не существует, в качестве предпочтительных препаратов стартовой терапии рассматриваются:

- анидулафунгин внутривенно (в/в) в дозе 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут;
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут;
- микафунгин в/в 100 мг/сут.

В качестве альтернативной схемы лечения применяется флуконазол в/в или перорально в дозе 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут.

В соответствии с инструкцией по применению в настоящем исследовании рассматривается препарат анидулафунгин (Эраксис®) в сравнении с микафунгином и каспофунгином у взрослых пациентов при лечении ИК.

В ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий терапии. Поиск результатов опубликованных клинических исследований осуществлен в следующих базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>), Medline/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), eLIBRARY. По результатам поиска было найдено 360 статей, среди которых отобраны рандомизированные клинические исследования, ретроспективные исследования и метаанализы. Среди 144 обнаруженных клинических исследований нам не удалось найти ни одного рандомизированного клинического исследования, изучающего сравнительную эффективность препаратов анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин при лечении ИК.

В качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий приняты данные метаанализа E.J. Mills и соавт., включавшего 11 исследований [8], поскольку это единственный в настоящий момент метаанализ, сравнивающий эффективность препаратов анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин *in vivo*.

В качестве критериев эффективности рассматривали общую эффективность лечения ИК различными противогрибковыми ЛП и уровень смертности. В табл. 1 приведены обнаруженные показатели эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

Как видно из представленных данных, стратегия применения анидулафунгина обладала сопоставимой эффективностью по сравнению со стратегиями лечения каспофунгином и микафунгином по критерию общей эффективности лечения ИК — 77,49; 76,1 и 75,98 % соответственно. Однако в группе анидулафунгина наблюдалась меньшая летальность — 20,75 % против 33,83 % в случае использования каспофунгина и 39,16 % при применении микафунгина.

**Описание модели.** Расчеты показателей проводили на основании модели, построенной в программе Microsoft Excel. Модель «дерево решений» была основана на национальных клинических рекомендациях по лечению ИК [1], в которых указано, что у взрослых пациентов ЛП выбора являются анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

**Таблица 1.** Эффективность в группах сравнения (показатели «общая эффективность» и «летальность»), %

**Table 1.** Effectiveness in comparison groups (indicators “overall efficacy” and “mortality”), %

Показатель эффективности Efficacy parameters	Анидулафунгин Anidulafungin	Каспофунгин Caspofungin	Микафунгин Micafungin
Вероятность эффективности стартовой терапии инвазивного кандидоза The efficacy probability of initial therapy for invasive candidiasis	77,49	76,10	75,98
Выживаемость Survival	79,25	66,17	60,84

Модель начинали с выбора противогрибкового ЛП для лечения ИК (рис. 1). Средствами стартовой терапии ИК были анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

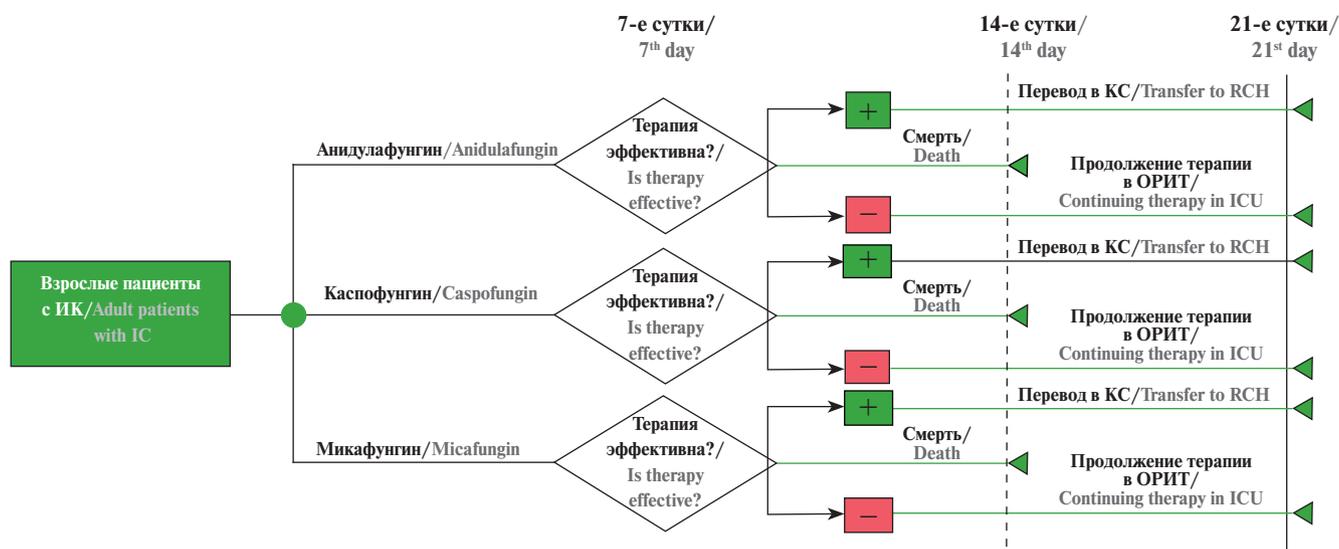
Оценку эффективности проводили через 7 дней терапии. При эффективности терапии осуществляли перевод на пероральный прием антимикотика в круглосуточном стационаре по профилю основного заболевания в течение 14 дней после купирования клинических симптомов инфекции, отрицательного результата микробиологического исследования (посева) крови и материала из очагов ИК. Если стартовое лечение к 7-м суткам расценено как неэффективное или у пациента развивались выраженные побочные эффекты, пациент продолжал терапию в ОРИТ с подбором оптимального антимикотика (2-я линия) [1]. Таким образом, общая длительность эффективной терапии ИК составила 21 день для всех стратегий.

В рамках оценки стоимости каждой из стратегии лечения пациента были рассчитаны суммарные прямые затраты, включавшие следующие расходы:

- стоимость пребывания пациента в ОРИТ;
- затраты на ЛП при лечении ИК.

В качестве критериев эффективности для анализа эффективности затрат выступали общая частота успеха лечения ИК различными противогрибковыми ЛП и смертность. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 21 день.

**Анализ затрат.** В рамках оценки прямых затрат на лекарственную терапию было принято, что в течение всего времени пребывания в стационаре пациенты получают лечение сравниваемыми режимами антифунгальной терапии в дозах, определенных на основании инструкций по медицинскому применению ЛП и в рекомендациях по лечению ИК (табл. 2)



**Рис. 1.** Модель «дерево решений» для фармакоэкономической оценки лечения ИК у взрослых пациентов. ИК – инвазивный кандидоз; ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии; КС – круглосуточный стационар

**Fig. 1.** Decision tree for pharmacoeconomic evaluation of invasive candidiasis treatment in adult patients. IC – invasive candidiasis; ICU – intensive care unit; RCH – round-the-clock hospital

В настоящем исследовании стоимость ЛП сравнения определялась по данным Единого справочника-каталога ЛП по состоянию на 27.05.2019 с учетом 10 % налога на добавленную стоимость (НДС), поскольку в соответствии с Приказом № 871н [9] до 01.07.2019 в расчет референтной цены за единицу ЛП принимаются данные заключенных контрактов без учета НДС, после указанной даты – данные исполненных контрактов без учета НДС и оптовой надбавки (табл. 3).

Поскольку в метаанализе E.J. Mills и соавт. не было данных о статистически значимых различиях в частоте прекращения терапии или редукции дозы в связи с развитием серьезных нежелательных явлений между препаратами сравнения [8], в исследовании использовали только данные о стоимости полнотозовой терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от лечения.

Однако следует отметить, что в этих расчетах не учитывался тот факт, что в отличие от каспифунгина и микафунгина для анидулафунгина, согласно инструкции по применению, нет необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста, массы тела, функции печени и почек, а также для анидулафунгина отсутствуют известные лекарственные взаимодействия, которые доказанно приводят к увеличению длительности пребывания в ОРИТ, большему числу побочных эффектов и увеличению длительности и стоимости терапии [10, 11].

Таким образом, клинико-экономические показатели схемы лечения, включающей анидулафунгин (Эраксис®), могут превзойти расчетные показатели, полученные в рамках данного исследования.

**Расчет прямых медицинских затрат на оказание помощи при ИК (нахождение пациента в ОРИТ)**

**Таблица 2.** Режимы применения стратегий сравнения

**Table 2.** Application schedule of comparison strategies

Схема лечения Therapy design	Режим дозирования Dosage regimen
Анидулафунгин Anidulafungin	Внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут 200 mg intravenously on day 1, then 100 mg/day
Каспифунгин Caspofungin	Внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут 70 mg intravenously on day 1, then 50 mg/day
Микафунгин Micafungin	Внутривенно 100 мг/сут 100 mg/day intravenously

основывался на Постановлении Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» (подготовлен Минздравом России 10.12.2018) и Тарифным соглашением на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2019 г. от 27.12.2018. Согласно ему учет первого койко-дня допускается при нахождении пациента в ОРИТ 12 ч и более.

Учет медицинской помощи, оказанной пациенту в отделении анестезиологии и реанимации, от 12 до 48 ч включительно осуществляется с применением кода 83010, от 48 до 96 ч включительно – с применением кода 83020, от 96 до 144 ч включительно – с применением кода 83030, от 144 до 192 ч включительно – с применением кода 83040, более 192 ч – с применением

Таблица 3. Стоимость лекарственной терапии в сутки

Table 3. The cost of drug therapy per day

Схема лечения Therapy design	Количество в упаковке, мг Packing quantity mg	Стоимость 1 мг (ЕСКЛП от 27.05.2019), руб. The cost of 1 mg (UDCD from 27.05.2019), rubles	Стоимость 1 мг (ЕСКЛП с 10 % НДС), руб. The cost of 1 mg (UDCD with 10 % VAT), rubles	Стоимость (1-е сутки), руб. The cost (1 <sup>st</sup> day), rubles	Стоимость (последующие сутки), руб. The cost (next days), rubles
Анидулафунгин 100 мг № 1 Anidulafungin 100 mg No 1	100,00	156,06	171,66	34 333	17 166
Каспофунгин 50 мг № 1 Caspofungin 50 mg No 1	50	306,53	337,18	23 431	16 859
Каспофунгин 70 мг № 1 Caspofungin 70 mg No 1	70	304,29	334,72	—	—
Микафунгин 50 мг № 1 Micafungin 50 mg No 1	50	297,45	327,20	28 922	28 922
Микафунгин 100 мг № 1 Micafungin 100 mg No 1	100	228,40	251,24	—	—

**Примечание.** ЕСКЛП — Единый справочник-каталог лекарственных препаратов; НДС — налог на добавленную стоимость.  
*Note.* UDCD — Unified directory-catalog of drugs; VAT — value added tax.

кода 83050. Итоговые затраты, связанные с нахождением пациента в ОРИТ при лечении ИК, представлены в табл. 4.

**Анализ «затраты—эффективность»** был проведен в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке ЛП, утвержденными приказом Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи от 23.12.2016 № 145-од [12].

Поскольку при анализе эффективности была выявлена различная клиническая эффективность сравниваемых стратегий терапии, при проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ

Таблица 4. Стоимость нахождения пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Table 4. The cost of patient treatment in intensive care units

Код The code	Категория сложности реанимации Resuscitation difficulty category	Стоимость, руб. The cost, rubles
83040	4-я (до 192 ч включительно) 4 <sup>th</sup> (up to 192 hours inclusive)	171 170,91
83050	5-я (более 192 ч) 5 <sup>th</sup> (more than 192 hours)	213 294,12

эффективности затрат (“cost—effectiveness” analysis, SEA) с расчетом соответствующего коэффициента (“cost—effectiveness” ratio, CER). Показатель отношения «затраты/эффективность» рассчитывали по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где DC — прямые затраты на фармакотерапию; Ef — эффективность терапии.

На заключительном этапе была проведена экономическая оценка применения ЛП анидулафунгин (Эраксис®) в системе льготного лекарственного обеспечения России с использованием метода **анализа показателя «влияние на бюджет»**. Анализ показателя «влияние на бюджет» выполняли по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи 23.12.2016 № 145-од [13].

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) выполняли с 1- и 3-летней временной перспективой по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{АВБ (руб.)} &= C1 - C0; \\ \text{АВБ (\%)} &= \frac{C1}{C0} - 1, \end{aligned}$$

где АВВ — разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого ЛП); С0 — суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; С1 — стоимость терапии при потенциальном увеличении числа пациентов, использующих анидулафунгин.

Определение популяции пациентов было затруднено тем, что в России актуальные и постоянно обновляемые данные об истинной частоте встречаемости ИК отсутствуют. Отдельные исследования позволяют говорить только о локальной картине на уровне стационара или города, в то время как о совокупной частоте встречаемости ИК можно судить лишь на основании одного проведенного исследования, в котором оценивалась распространенность грибковых инфекций вообще и ИК в частности на основании методологии оценки, предложенной международной организацией LIFE (Leading International Fungal Education) [14]. Полученный показатель частоты встречаемости кандидемии составил 6,94 на 100 тыс. населения, что в целом совпадает с данными, полученными в Европе и США [3].

С учетом опубликованных эпидемиологических данных можно оценить размер целевой популяции, составляющей 11 840 человек (при допущении, что ИК развивается у пациента не более 1 раза в год) [15].

**Анализ чувствительности.** Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали цены на ЛП, число пациентов, эффективность схем лечения. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20 %.

### Результаты и обсуждение

Результаты оценки стоимости курса терапии (21 день) из расчета на 1 пациента представлены в табл. 5. С учетом используемых цен модели затраты на стоимость курса терапии анидулафунгином составили 377,7 тыс. руб., что сопоставимо со стоимостью курса терапии каспофунгином и на 61 % меньше стоимости терапии микафунгином.

Суммарные затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов антифунгальной терапии рассчитывали по описанной ранее методике. При этом учитывали затраты на лекарственную терапию, подбор ЛП при неэффективности лечения и пребывание в ОРИТ. Результаты расчетов приведены на рис. 2.

Как видно из приведенных на рис. 2 данных, схема антифунгальной терапии, включающая анидулафунгин, характеризуется сопоставимой стоимостью ведения больного в сравнении с каспофунгином при превосходящей эффективности и меньшей стоимостью ведения пациента в сравнении с микафунгином, что

Таблица 5. Стоимость курса лекарственной терапии

Table 5. The cost of drug therapy course

Схема лечения Therapy design	Стоимость курса, руб. Course cost, rubles	Разница, руб. The difference, rubles	Разница, % The difference, %
Анидулафунгин Anidulafungin	377 660	—	—
Каспофунгин Caspofungin	360 610	−17 050	−5
Микафунгин Micafungin	607 356	229 695	61

позволяет сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 28,4 %. Медиана экономической выгоды при использовании анидулафунгина составляет 123 тыс. руб. (13,3 % экономии в сравнении с текущей клинической практикой).

**Анализ показателя «затраты—эффективность».** Как было отмечено ранее, в качестве критерия эффективности использовали показатели эффективности терапии в течение 7 дней от начала лечения и смертности при ИК. Анализ эффективности затрат подразумевал расчет затрат в случае излечения больного в течение 7 дней и выживаемости пациента. Результаты расчетов приведены в табл. 6.

По результатам расчетов видно, что применение препарата анидулафунгин при лечении ИК фармакоэкономически эффективно, обладает сопоставимым с каспофунгином коэффициентом эффективности затрат (СЕР) по показателю эффективности терапии в течение 7 дней и превосходит по данному показателю микафунгин на 30 %. С точки зрения стоимости сохранения жизни пациента анидулафунгин превосходит остальные стратегии терапии и позволяет снизить

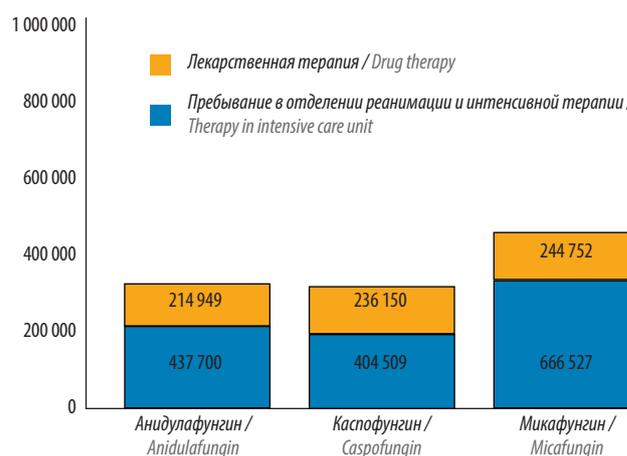


Рис. 2. Сумма прямых затрат на сравниваемые схемы антифунгальной терапии, руб.

Fig. 2. The amount of direct costs in the compared antifungal therapy regimens, rubles

Таблица 6. Результаты анализа показателя «затраты—эффективность»

Table 6. "Cost—effectiveness" analysis results

Схема лечения Therapy design	Сумма прямых затрат, руб. Amount of direct costs, rubles	Эффективность стартовой терапии инвазивного кандидоза, % The initial treatment efficacy of invasive candidiasis, %	Разница эффективности, % The efficacy difference, %	Стоимость случая клинической эффективности (CER), руб. The cost of clinical efficiency case (CER), rubles	Разница CER, руб. (%) CER difference, rubles (%)	Выживаемость, % Survival, %	Разница эффективности, % The efficacy difference, %	Стоимость процента выживаемости (CER), руб. The cost of survival percent (CER), rubles	Разница CER, руб. (%) CER difference, rubles (%)
Анидулафунгин Anidulafungin	652 648,3	77,49	—	842 235,5	—	79,25	—	823 531	—
Каспофунгин Caspofungin	640 658,7	76,1	1,39	841 864,3	−371 (−0,44)	66,17	13,08	968 201,2	144 670 (14,94)
Микафунгин Micafungin	911 279,2	75,98	1,51	1 197 476	355 240 (29,67)	60,84	18,41	1 497 829	674 298 (45,02)

**Примечание.** CER — отношение «затраты/эффективность».  
*Note.* CER — "cost—effectiveness" ratio.

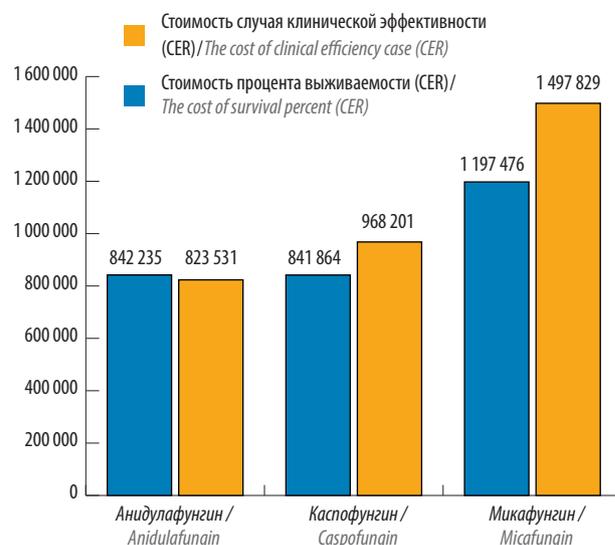
стоимость выживаемости на 14,5–45,0 % в зависимости от используемой схемы лечения. В данном случае анидулафунгин является доминантной схемой лечения, обладающей одновременно большей клинической эффективностью и требующей меньших затрат (рис. 3).

Для оценки устойчивости полученных результатов проводили анализ чувствительности в отношении одновременного колебания стоимости лекарственной терапии, входящей в состав сравниваемых схем лечения, и частоты клинического излечения в течение 7 дней в диапазоне  $\pm 20$  %. Установлено, что даже при одновременном колебании стоимости лекарственной терапии и показателей клинического излечения в течение 7 дней в пределах  $\pm 10$  % это не влияло на результаты анализа эффективности затрат — схема лечения, включающая анидулафунгин, сохраняла более предпочтительные клиничко-экономические показатели по сравнению с микафунгином и сопоставимые — с каспофунгином.

**Анализ «влияния на бюджет».** Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения на фоне переключения лечения пациентов на наиболее предпочтительную альтернативу с точки зрения фармакоэкономического анализа оценивалась в рамках анализа показателя «влияние на бюджет». При этом доли пациентов, получающих сравниваемые схемы лечения, рассчитаны на основе данных IMS на 02.2019 г. и представлены в табл. 7.

С учетом представленных данных о сумме прямых затрат на антифунгальную терапию больных, с точки

зрения анализа «влияния на бюджет», переключение пациентов на схему лечения, включающую анидулафунгин, также позволит достигнуть экономии ресурсов системы здравоохранения тем большей, чем большая доля пациентов будет переведена на данный препарат. В связи с этим расчет проводили для разных ситуаций с изменением доли анидулафунгина от 14 % (текущая клиническая практика)



**Рис. 3.** Результаты анализа «затраты—эффективность», руб. CER — соотношение «затраты/эффективность»  
**Fig. 3.** "Cost—effectiveness" analysis results, rubles. CER — "cost—effectiveness" ratio

Таблица 7. Процент пациентов, получающих сравнимые режимы терапии при различной доле препарата анидулафунгин

Table 7. Proportion of patients receiving compared treatment regimens with varying proportions of anidulafungin

Схема лечения Therapy design	Текущая практика Current practice	25 %	50 %	75 %	100 %
Анидулафунгин Anidulafungin	14	25	50	75	100
Каспофунгин Caspofungin	32	24	16	8	0
Микафунгин Micafungin	54	40,5	27	14	0

Таблица 8. Влияние на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих анидулафунгин с учетом расходов только на лекарственное средство

Table 8. The budget impact by years depending on the proportion of patients receiving anidulafungin, considering only drug cost

Параметр Parameter	Текущая практика Current practice	Моделируемый сценарий Simulated scenario
<b>1-й год / 1<sup>st</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	25
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	6519,6	5641,2
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-878,5	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-13	
<b>2-й год / 2<sup>nd</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	50
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	6209,2	5226,9
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-982,3	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-16	
<b>3-й год / 3<sup>rd</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	75
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	5913,5	4839,3
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-1074,2	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-18	

до 100 % (перевод всех пациентов на схему лечения анидулафунгином) с шагом в 25 % (см. табл. 7).

Было рассчитано число пациентов, получающих сравниваемые схемы лечения в каждом из оцениваемых случаев, а также суммарные затраты по годам с учетом дисконтирования 5 % в год (табл. 8, 9).

Как видно из приведенных в табл. 8 и 9 данных, увеличение доли пациентов, получающих анидулафунгин, приводит к большему снижению нагрузки на бюджет. Максимальная экономия ресурсов системы здравоохранения возможна при полной замене используемых в настоящее время комбинаций у оцениваемой популяции пациентов с ИК. В данном случае нагрузка на бюджет системы здравоохранения снизится до 17 %, или на 1458,6 млн руб/год.

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа показателя «влияние на бюджет» был проведен однофакторный анализ чувствительности по критериям

цены на ЛП, эффективности анидулафунгина и числа пациентов. По результатам анализа чувствительности установлено, что полученные в ходе анализа показателя «влияние на бюджет» данные устойчивы к значительному колебанию цен на сравниваемые схемы антифунгальной терапии, эффективности препаратов и числу пациентов. Внедрение ЛП анидулафунгин в текущую клиническую практику позволяет экономить ресурсы системы здравоохранения как при увеличении цены на анидулафунгин до 20 %, так и при одновременном снижении цены на каспофунгин и микафунгин до 20 %.

### Заключение

Результаты анализа эффективности показали, что группа пациентов, получавших анидулафунгин, характеризовалась более высокой выживаемостью (79,25 % vs 66,17 % для каспофунгина и 60,84 % для микафунгина).

Таблица 9. Влияние на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих анидулафунгин, с учетом суммы прямых затрат

Table 9. The budget impact by years depending on the proportion of patients receiving anidulafungin, considering the amount of direct costs

Параметр Parameter	Текущая практика Current practice	Моделируемый сценарий Simulated scenario
<b>1-й год / 1<sup>st</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	25
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	9335,5	8122,1
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-1213,4	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-13	
<b>2-й год / 2<sup>nd</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	50
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	8890,9	7610,0
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-1280,9	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-14	
<b>3-й год / 3<sup>rd</sup> year</b>		
Процент пациентов, получающих терапию анидулафунгином The proportion of patients receiving anidulafungin	14	75
Сумма затрат, млн руб. The amount of costs, million rubles	8467,6	7008,9
Разница затрат, млн руб. Cost difference, million rubles	-1458,6	
Процент изменения затрат Percentage of change in costs	-16	

Стоимость курса терапии (21 день) ЛП анидулафунгин составила 377,7 тыс. руб., что сопоставимо со стоимостью курса терапии каспофунгином и на 61 % ниже стоимости терапии микафунгином.

Схема противогрибковой терапии, включающая анидулафунгин, характеризуется сопоставимой стоимостью ведения больного в сравнении с каспофунгином при превосходящей эффективности с точки зрения летальности пациентов, а также меньшей стоимостью ведения пациента в сравнении с микафунгином, что позволяет сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 28,4 %. Медиана экономической выгоды при использовании анидулафунгина составляет 123 тыс. руб. (13,3 % экономии в сравнении с текущей клинической практикой). Однако следует отметить, что в данных расчетах не учитывался тот факт, что в отличие от каспофунгина и микафунгина для анидулафунгина, согласно инструкции по применению, нет необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста, массы тела, функции печени и почек, а также для анидулафунгина отсутствуют известные лекарственные взаимодействия, которые доказанно приводят к увеличению длительности пребывания в ОРИТ, большому числу побочных эффектов и увеличению длительности и стоимости терапии [10, 11].

Анализ «затраты–эффективность» показал, что применение препарата анидулафунгин при лечении ИК фармакоэкономически эффективно и обладает сопоставимым с каспофунгином коэффициентом эффективности затрат (CER) по показателю эффективности терапии в течение 7 дней, в то же время

превосходит его с точки зрения стоимости сохранения жизни пациента на 14,5 %. В сравнении с микафунгином терапия анидулафунгином является одновременно более экономичной и более эффективной с точки зрения сохранения жизни пациента, преимущество достигает 45 %.

Результаты анализа «влияние на бюджет» показали, что при полной замене используемых в настоящее время схем лечения у целевой популяции из 11 840 пациентов с ИК на терапию анидулафунгином можно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения до 17 %, или на 1458,6 млн руб/год. Средняя экономия в 3-летнем горизонте исследования с учетом постепенного переключения 25, 50 и 75 % целевой популяции пациентов составила 1277,9 млн руб/год, или 14,4 %.

Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на ЛП, эффективности препаратов сравнения, а также численности целевой популяции пациентов.

На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата анидулафунгин (Эраксис®) у пациентов с ИК с экономической точки зрения является более предпочтительной опцией по сравнению с использованием других текущих схем антифунгальной терапии, обладая меньшей или сопоставимой стоимостью терапии, лучшими показателями выживаемости больных и наименьшей длительностью пребывания в ОРИТ на фоне развития нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Под ред. Н.Н. Климко. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses in the intensive care unit: Russian recommendations. Ed.: N.N. Klimko 2<sup>nd</sup> edn., revised. Moscow: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
2. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2010;2(4):5–18. [Vasileva N.V., Klimko N.N., Tsinzerling V.A. Diagnosis and treatment of invasive mycoses: current recommendations. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 2010;2(4):5–18. (In Russ.)].
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2016;18(2):3–87. [Veselov A.V., Kozlov R.S. Invasive candidiasis: current aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in various subgroups of patients. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2016;18(2):3–87. (In Russ.)].
4. Klimko N.N. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. Proceedings of the 25th ECCMID, 2015.
5. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(7):19–37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
6. Pappas P.G., Kauffman C.A., David R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2016;62:e1–50.
7. Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина ЭРА (Эраксис® в Российской Федерации). Проблемы медицинской микологии 2018;20(3):21–6. [Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M. et al. The results of a prospective multicenter study of Anidulafungin administration – ERA (Eraxis® in the Russian Federation). Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology 2018;20(3):21–6. (In Russ.)].

8. Mills E.J., Perri D., Cooper C. et al. Antifungal treatment for invasive candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *An Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8(23):1–11. DOI: 10.1186/1476-0711-8-23.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 № 871н «Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on October 26, 2017 No. 871n "On approval of the Procedure for determining the initial (maximum) price of a contract, the price of a contract concluded with a single supplier (contractor, contractor) when purchasing medicines for medical use". (In Russ.)].
10. Reis A.M., Cassiani S.H. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur Clin Pharmacol* 2011;67(6):625–32. DOI: 10.1007/s00228-010-0987-y.
11. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005;294(7):813–8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
12. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Доступно по: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. [Methodological guidelines on calculation of costs in clinical and economic studied of medicines. Approved by the Order of the Center for Medical Care Expertise and Quality Control of the Ministry of Health of Russia from 23.12.2016 № 145-од. Available at: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. (In Russ.)].
13. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Доступно по: <http://rosmedex.ru/ocenkatexnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. (In Russ.)].
14. [www.LIFE-worldwide.org](http://www.LIFE-worldwide.org).
15. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели Life Program. *Проблемы медицинской микологии* 2014;16(1):3–8. [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. The prevalence of severe and chronic mycosis in the Russian Federation according to the Life Program model. *Problemy meditsinskoy mikologii* = *Problems of Medical Mycology* 2014;16(1):3–8. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

С.В. Недогода: разработка дизайна исследования;  
 А.С. Саласюк: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 И.Н. Барыкина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 В.О. Смирнова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

S.V. Nedogoda: study design development;  
 A.S. Salasyuk: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
 I.N. Barykina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; data analysis;  
 V.O. Smirnova: reviewing of publications on the article's topic, data analysis.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Недогода/S.V. Nedogoda: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>  
 А.С. Саласюк/A.S. Salasyuk: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>  
 И.Н. Барыкина/I.N. Barykina: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>  
 В.О. Смирнова/V.O. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации».  
**Financing.** The study was supported by Pfizer Innovation LLC.