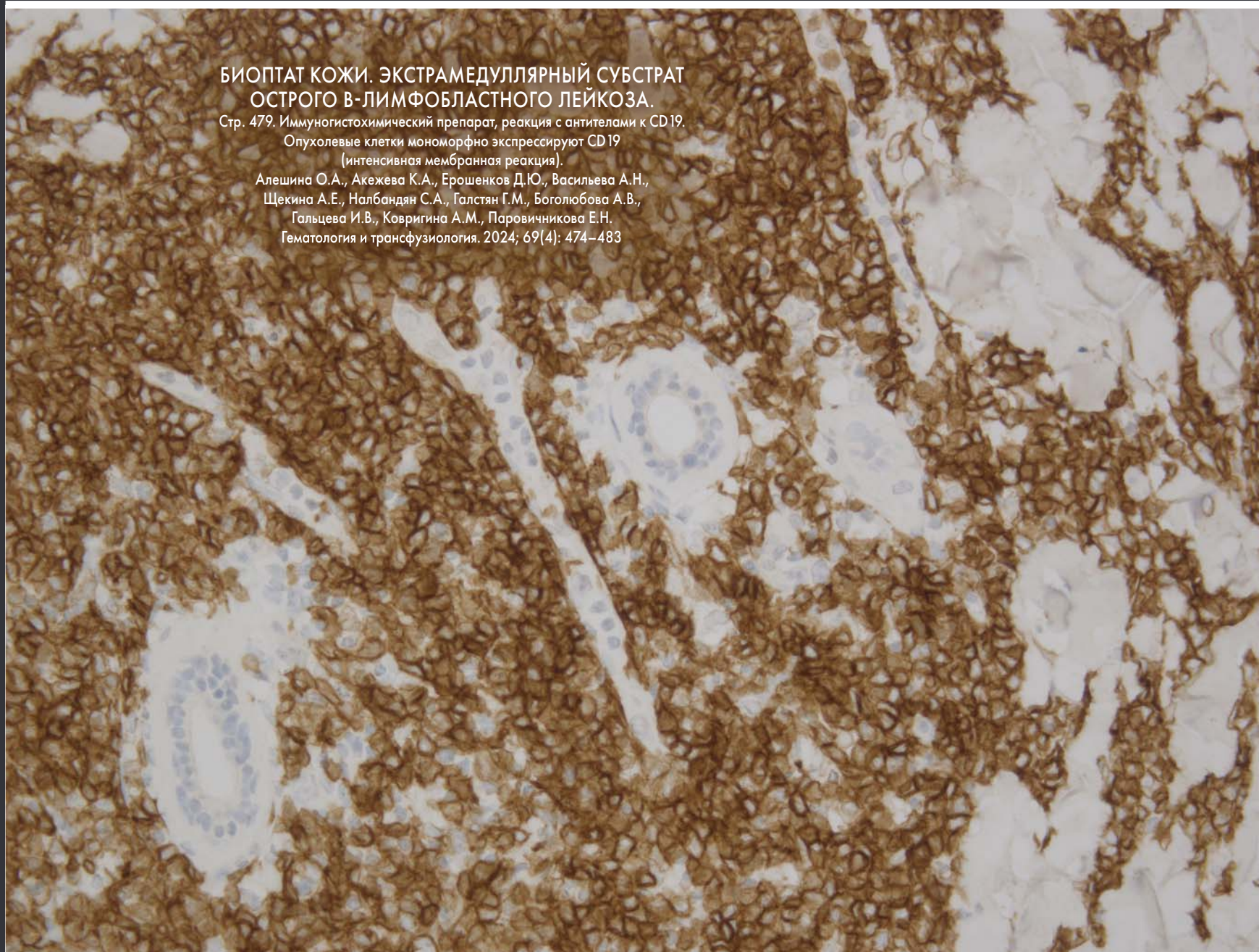


# ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

69.4. 2024

RUSSIAN JOURNAL  
OF HEMATOLOGY AND  
TRANSFUSIOLOGY  
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



БИОПТАТ КОЖИ. ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫЙ СУБСТРАТ  
ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.

Стр. 479. Иммуногистохимический препарат, реакция с антителами к CD19.

Опухолевые клетки мономорфно экспрессируют CD19  
(интенсивная мембранная реакция).

Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю., Васильева А.Н.,  
Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Боголюбова А.В.,  
Гальцева И.В., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.

Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4): 474–483



Объединяем  
науку,  
технологии  
и заботу  
о людях



№ 1  
в России



по объему продаж  
в упаковках среди отечественных  
производителей лекарственных  
препаратов и биологически  
активных добавок\*

700

SKU в номенклатуре, включая ЖНВЛП

1,7 млрд

упаковок препаратов в год  
(производственные мощности)\*\*

5

предприятий (сертификация  
по стандартам GMP/ISO)

7 000

сотрудников компании



## ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

### **Гематология Трансфузиология**

**И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)**

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

### **Аккредитация**

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

### **Контакты**

Подробная информация и расписание на сайтах [www.blood.ru](http://www.blood.ru) (раздел «Образование/ дополнительное образование») и [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru).  
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: [dpo@blood.ru](mailto:dpo@blood.ru)

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

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

#### УЧРЕДИТЕЛИ:

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

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

Периодичность издания: 4 номера в год  
Префикс DOI: 10.35754

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм  
Тираж 1000 экз.  
Выход в свет: 23.12.2024

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

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

Объединенный каталог  
«Пресса России»: индекс 41284

Подписка через интернет: [www.ppressa-rl.ru](http://www.ppressa-rl.ru)  
Подписка на электронную версию журнала: [elibrary.ru](http://elibrary.ru)  
Журнал открыт для ознакомления на сайте  
<https://www.hjournal.ru/>

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

Гематология и трансфузиология.  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
(Gematologiya i Transfuziologiya)  
2024. Т. 69. №4, 385–501

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

Контент доступен под лицензией Creative Commons  
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

## Цели и задачи журнала

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

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

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Паровичникова Елена Николаевна**

д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Галстян Геннадий Мартинович**

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Троицкая Вера Витальевна**

д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

### ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

**Левченко Ольга Константиновна**

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Буланов Андрей Юльевич**, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, (Москва, Россия)

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

**Гудков Андрей Владимирович**, д.б.н., профессор, директор Института рака (Розвелл Парк, Баффало, США)

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

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

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

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

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

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

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

**Менделеева Лариса Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии паранеопластических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Алешина Ольга Александровна**, к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

**Гармаева Татьяна Цыреновна**, д.м.н., заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

**Исхаков Эльдор Джасурович**, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного центра научно-практического медицинского центра гематологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**Кохно Алина Владимировна**, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

**Кулагин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Сметанина Наталия Сергеевна**, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF (RISC) = 1,481

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

#### FOUNDERS

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

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

Frequency: quarterly  
DOI Prefix: 10.35754

#### ADDRESS OF EDITORIAL

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

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

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

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm  
Printed copies 1000  
Publication: 23.12.2024

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

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

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284  
Subscription via the Internet: [www.pressa-rt.ru](http://www.pressa-rt.ru)  
Subscription to the electronic version of the journal: [elibrary.ru](http://elibrary.ru)

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

Гематология и трансфузиология.  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
(Gematologiya i Transfuziologiya)  
2024. Vol. 69. No. 4, 385–501

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed  
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

## Aims and Scope

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

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

##### Elena N. Parovichnikova

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

#### DEPUTY CHIEF EDITOR

##### Gennady M. Galstyan

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

#### EXECUTIVE SECRETARY

##### Vera V. Troitskaya

Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

#### HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

##### Olga K. Levchenko

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

#### EDITORIAL BOARD

**Andrei Yu. Bulanov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Full Member of Transfusiologist of the Moscow Health Department N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Larisa P. Mendeleeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the department for scientific and educational work, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

**Pavel E. Trakhtman**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology, Procurement and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

**Olga A. Aleshina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of cell and immunotherapy, hematologist in the department of hematology & chemotherapy of acute leukemias and lymphoma, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

**Tatyana Ts. Garmeva**, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

**Eldor D. Iskhakov**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

**Alina V. Kokhno**, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical and diagnostic department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

**Alexander D. Kulagin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of RM Gorbacheva Research Institute, Head of the Postgraduate Department of Hematology, Transfusion Medicine, Transplantation with a Course of Pediatric Oncology n.a. Prof. B.V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Nataliya S. Smetanina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of Management of scientific and analytical work with regions, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Оригинальные статьи

392–409

Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Марголин О.В., Фастова Е.А., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Чабаяева Ю.А., Звонков Е.Е.

**Многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности протоколов «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» с трансплантацией и без трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных впервые выявленной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза (окончательный анализ)**

410–422

Штыркова С.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.

**Этиология, клинические проявления и профилактика перианальной инфекции у больных опухолевыми заболеваниями системы крови**

423–441

Потапенко В.Г., Антонов М.М., Антипова А.С., Авдошина Д.Д., Гайдуклова И.З., Голощяпов О.В., Дулаева Э.Н., Забуртова Ю.В., Карягина Е.В., Котова Н.А., Козыро В.В., Кулибаба Т.Г., Лапин С.В., Мещанинова С.Г., Молчан А.А., Павлюченко Е.С., Первакова М.Ю., Петрова М.С., Потихонова Н.А., Рябчикова В.В., Суркова Е.А., Медведева Н.В., Миронова О.П., Небелицкая О.В., Нестеров Ю.А., Самородова И.А., Серков А.В., Скороход И.А., Скорюкова К.В., Скоробогатова Н.В., Федуняк И.П., Черноокая Н.Ю., Чагинская Д.А., Новицкий А.В.

**Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома**

442–450

Осиков М.В., Коробкин Е.А., Коробкин А.В.  
**Роль окислительного стресса в костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфолейкозом**

451–462

Зоренко В.Ю., Махмудова А.Д., Шиллер Е.Э., Полянская Т.Ю., Бергер И.В., Жураева Н.Т., Королева А.А., Маматов С.М., Нарбеков Т.О.

**Первый современный российский препарат плазматического фактора свертывания крови VIII (Эйтоплазм): результаты клинического исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности**

## Original articles

Magomedova A.U., Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., Margolin O.V., Fastova E.A., Babaeva F.E., Bagova M.J., Gorenkova L.G., Nesterova E.S., Moiseeva T.N., Obukhova T.N., Nikulina E.E., Biderman B.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Chabaeva Yu.A., Zvonkov E.E.

**Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 with and without autologous hematopoietic stem cell transplantation programs in untreated patients with de novo diffuse B-cell large cell lymphoma with signs of poor prognosis (final results)**

Shtyrkova S.V., Chabaeva Y.A., Kulikov S.M., Danishian K.I., Parovichnikova E.N.

**Etiology, clinical manifestations and prevention of perianal infection in patients with hematological malignancies**

Potapenko V.G., Antonov M.M., Antipova A.S., Avdoshina D.D., Gaidukova I.Z., Goloshchapov O.V., Dulaeva E.N., Zabutova Yu.V., Karyagina E.V., Kotova N.A., Kozyro V.V., Kulibaba T.G., Lapin S.V., Meshchaninova S.G., Molchan A.A., Palvuchenko E.S., Pervakova M.Yu., Petrova M.S., Potikhonova N.A., Ryabchikova V.V., Surkova E.A., Medvedeva N.V., Mironova O.P., Nebeliczskaya O.V., Nesterov Yu.A., Samorodova I.A., Serkov A.V., Skorokhod I.A., Skoryukova K.V., Skorobogatova N.V., Fedunjak I.P., Chernookaya N.Yu., Chaginskaya D.A., Noviczkiy A.V.

**Treatment of secondary hemophagocytic syndrome**

Osikov M.V., Korobkin E.A., Korobkin A.V.  
**The role of oxidative stress in bone tissue in the pathogenesis of osteopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia**

Zorenko V.Yu., Makhmudova A.D., Schiller E.E., Polyanskaya T.Yu., Berger I.V., Juraeva N.T., Korolyova A.A., Mamatov S.M., Narbekov T.O.

**First modern Russian plasma-derived coagulation factor VIII concentrate (Eytoplasm): Results of clinical study of pharmacokinetics, efficacy and safety**



*Обзоры*

463–473

Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р.  
**Терапия рефрактерных и рецидивирующих  
 Т-лимфоblastных лимфом из клеток-предшественниц  
 у детей и подростков: современное состояние  
 проблемы и перспективы дальнейших исследований**

*Клинические наблюдения*

474–483

Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю.,  
 Васильева А.Н., Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М.,  
 Боголюбова А.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М.,  
 Паровичникова Е.Н.

**Эффективность терапии Т-клетками с химерным  
 антигенным рецептором после терапии  
 биспецифическим моноклональным антителом  
 (CD19/CD3) у больного с рецидивом Ph-позитивного  
 острого лимфоblastного лейкоза с массивным  
 экстрамедуллярным компонентом**

*Обмен опытом*

484–498

Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Гарлоева Ю.Н.,  
 Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н.,  
 Скворцова Ю.В.

**Результаты применения малообъемного метода  
 экстракорпоральной фотохимиотерапии для лечения  
 реакции «трансплантат против хозяина»**

*Письмо редактору*

499–501

Ковригина А.М.  
**Имеет ли самостоятельное значение мутация в гене  
 MYD88 I265p при диффузных В-крупноклеточных  
 лимфомах?**

*Reviews*

Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R.  
**Treatment of refractory and recurrent T-lymphoblastic  
 lymphomas from progenitor cells in children  
 and adolescents: current problem state and future  
 perspectives**

*Case reports*

Aleshina O.A., Akezeva K.A., Eroshenkov D.Yu.,  
 Vasilyeva A.N., Shchekina A.E., Nalbandyan S.A.,  
 Galstyan G.M., Bogolyubova A.V., Galitseva I.V., Kovrigina A.M.,  
 Parovichnikova E.N.

**Efficacy of anti-CD19 CAR-T therapy after bispecific  
 monoclonal antibody (CD19/CD3) therapy in a patient  
 with relapsed Ph-positive acute lymphoblastic leukemia  
 with a massive extramedullary component**

*Exchange of experience*

Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Garloeva J.N., Trakhtman P.E.,  
 Balashov D.N., Shelikhova L.N., Skvorcova J.V.  
**Clinical application of a low-volume extracorporeal  
 photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host  
 disease**

*Letter to editor*

Kovrigina A.M.  
**Does the mutation in the MYD88 L265P gene in diffuse  
 large B-cell lymphomas have independent diagnostic  
 significance?**

# МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ) ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ «R-DA-EPOCH-21» И «R-mNHL-BFM-90» С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ И БЕЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С ПРИЗНАКАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА (ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Магомедова А.У.\*, Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Марголин О.В., Фастова Е.А., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Двирник В.Н., Гальцева И.В., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Чабаяева Ю.А., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Протокол «R-NHL-BFM-90» успешно применяется для лечения лимфомы Беркитта, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) у детей и подростков, а также Т-клеточных лимфом взрослых. Протокол был модифицирован и применен для лечения взрослых больных нодальной *de novo* ДВККЛ.

**Цель:** сравнить эффективность и токсичность протоколов «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» у взрослых больных *de novo* нодальной ДВККЛ с 2 или более признаками неблагоприятного прогноза, а также определить роль ауто-ТГСК в консолидации ремиссии.

**Материал и методы.** С февраля 2015 г. по 30 июня 2021 г. 164 больных были оценены для рандомизации. В протокол были включены 140 больных из 13 медицинских центров России. С нодальной *de novo* ДВККЛ оказалось 89 (76 %) больных: лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» получили 20 (22,5 %) больных; «R-DA-EPOCH-21» + трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — 21 (23,5 %) человек; «R-mNHL-BFM-90» — 20 (22,5 %) больных; «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (31,5 %) больных. В группе высокопромежуточного и высокого риска 12 (29,3 %), 29 (70,7 %) больных получили лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК и 15 (31,2 %) и 32 (66,7 %) — по протоколу «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК соответственно.

**Результаты.** Эффективность протокола «R-mNHL-BFM-90» оказалась выше, полная ремиссия в группе высокого риска была достигнута у 30 (93,7 %) больных против 18 (62,0 %), прогрессии не было ни у одного больного против 3 (10,3 %) больных, получивших лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» ( $p = 0,0167$ ). Пятилетняя общая и событийная выживаемость в группе высокого риска составила 97 % против 75 % ( $p = 0,01$ ) и 97 % против 72 % ( $p = 0,0026$ ), соответственно. В группе промежуточного риска результаты терапии не отличались. Токсичность протокола «R-mNHL-BFM-90» превышала токсичность «R-DA-EPOCH-21» лишь по частоте развития нейтропенической лихорадки ( $p = 0,04$ ) и тромбоцитопении 3–4-й степени ( $p = 0,0009$ ).

**Заключение.** Протокол «R-mNHL-BFM-90» является высокоэффективным для лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ взрослых группы высокого риска; токсичность приемлема. При лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» результаты терапии были неудовлетворительные. Протокол «R-DA-EPOCH-21» с ауто-ТГСК оказался эффективнее, чем без ауто-ТГСК, однако из-за небольшого числа больных результаты непрезентативные. При лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК результаты терапии не отличались.

**Ключевые слова:** нодальная *de novo* ДВККЛ, рандомизация, «R-mNHL-BFM-90», «R-DA-EPOCH-21»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Марголин О.В., Фастова Е.А., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Чабаяева Ю.А., Звонков Е.Е. Многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности протоколов «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» с трансплантацией и без трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных впервые выявленной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза (окончательный анализ). Гематология и трансфузиология. 2024; 69 (4): 392–409. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-392-409>

## MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED (COMPARATIVE) OPEN PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF THE R-DA-EPOCH-21 AND R-mNHL-BFM-90 WITH AND WITHOUT AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAMS IN UNTREATED PATIENTS WITH *DE NOVO* DIFFUSE B-CELL LARGE CELL LYMPHOMA WITH SIGNS OF POOR PROGNOSIS (FINAL RESULTS)

Magomedova A.U.\*, Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., Margolin O.V., Fastova E.A., Babaeva F.E., Bagova M.J., Gorenkova L.G., Nesterova E.S., Moiseeva T.N., Obukhova T.N., Nikulina E.E., Biderman B.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Chabaeva Yu.A., Zvonkov E.E.

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

### ABSTRACT

**Introduction.** The R-NHL-BFM-90 protocol has been successfully used for the treatment of Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in children and adolescents, as well as adult T-cell lymphomas. The protocol was modified for the treatment of adult patients with *de novo* nodal DLBCL.

**Aim:** to evaluate the efficacy and toxicity of the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH-21 protocols in adult patients with *de novo* nodal DLBCL with 2 or more signs of poor prognosis, as well as to determine the role of auto-HSCT in the consolidation of remission.

**Materials and methods.** From 2015 to 2021, 164 patients were evaluated for randomization. The study included 140 patients from 13 Russian medical centers. 89 (76 %) patients with *de novo* nodal DLBCL: R-DAEPOCH-21 20 (22.5 %) patients; R-DAEPOCH-21 + auto-HSCT 21 (23.5 %) patients; R-mNHL-BFM-90 20 (22.5 %) patients; R-mNHL-BFM-90 performed + auto-HSCT 28 (31.5 %) patients. In the high-intermediate and high-risk group, there were 12 (29.3 %) and 29 (70.7 %) patients on the R-DA-EPOCH-21 + auto-HSCT protocol and 15 (31.2 %) and 32 (66.7 %) on the R-mNHL-BFM-90 protocol + auto-HSCT, respectively.

**Results.** The R-mNHL-BFM-90 protocol proved to be more effective. Complete remission in the high-risk group was achieved in 30 (93.7 %) patients versus 18 (62.0 %), there was no progression versus 3 (10.3 %) patients treated according to R-DA-EPOCH-21 ( $p = 0.0167$ ). The five-year overall and event-free survival in the high-risk group was 97 % vs. 75 % ( $p = 0.01$ ) and 97 % vs. 72 % ( $p = 0.0026$ ), respectively. In the intermediate risk group, the results of therapy did not differ. The toxicity of the R-mNHL-BFM-90 protocol exceeded the toxicity of R-DA-EPOCH-21 only in neutropenic fever ( $p = 0.04$ ) and grade 3–4 thrombocytopenia ( $p = 0.0009$ ).

**Conclusion.** The R-mNHL-BFM-90 protocol is effective for the treatment of patients with nodal *de novo* DLBCL diffuse large B-cell lymphoma of high-risk adults; its toxicity is acceptable. However, on the R-DA-EPOCH-21 therapy, the results of therapy are unsatisfactory. The R-DA-EPOCH-21 protocol with auto-HSCT was more effective than without auto-HSCT, however, due to the small number of patients, the results were unrepresentative. The results of therapy according R-mNHL-BFM-90 protocol with auto-HSCT and without auto-HSCT were not differ.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, randomization, R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH-21

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Magomedova A.U., Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., Margolin O.V., Fastova E.A., Babaeva F.E., Bagova M.J., Gorenkova L.G., Nesterova E.S., Moiseeva T.N., Obukhova T.N., Nikulina E.E., Biderman B.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Chabaeva Yu.A., Zvonkov E.E. multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 with and without autologous hematopoietic stem cell transplantation programs in untreated patients with *de novo* diffuse B-cell large cell lymphoma with signs of poor prognosis (final results). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):392–409 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-392-409>

## Введение

За последние 20 лет проведено множество рандомизированных исследований по лечению больных *de novo* диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) без дальнейшего уточнения (БДУ). Индукционным протоколом всех исследований был «СНОР»/R-СНОР» в различных модификациях: «СНОР» с этопозидом и без него, «СНОР-14» и «СНОР-21», 6 курсов «СНОР-14» против 8 курсов, «R-СНОР» против «СНОР» с обинутузумабом, «R-СНОР» против «R-DA-EPOCH», «R-СНОР» против «R-СНОР» с бортезомибом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с леналидомидом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с ибрутинибом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с полатузумаб ведотином и т. д. [1–8]. Все эти исследования показали, что 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) больных ДВККЛ не превышала 70%. В некоторых работах трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в индукции улучшила беспрогрессивную выживаемость (БПВ), но не общую выживаемость (ОВ) у больных из групп промежуточного и высокого риска [9]. В исследованиях других авторов попытки улучшить результаты терапии больных ДВККЛ путем консолидации полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) с помощью протокола «R-СНОР» с последующим использованием протокола «ВЕАМ» в сочетании с ауто-ТГСК не привели к увеличению ОВ и БСВ [10]. Согласно международному исследованию SCHOLAR-1 [11], эффективность химиотерапии у больных рефрактерной ДВККЛ, определяемая как отсутствие ответа на химиотерапию или рецидив  $\leq 12$  месяцев после ауто-ТГСК, очень низкая, ПР составила 7% и медиана ОВ — 6,3 мес.

Учитывая неудовлетворительные результаты терапии при лечении по вышеуказанным протоколам, предположили, что эффект лечения зависит от интен-

сивности индукционной, а не консолидирующей терапии. Поэтому у взрослых больных *de novo* ДВККЛ в возрасте до 61 года из группы среднего и высокого риска прогрессирования была применена интенсивная короткоимпульсная индукционная терапия «NHL-BFM-90» (R3 ветвь), которая оказалась высокоэффективной у детей с агрессивными В-клеточными лимфомами [12]. Принимая во внимание плохую переносимость химиотерапии взрослыми больными по сравнению с детьми, первоначально в протокол были внесены изменения: доза метотрексата была снижена до 1,5 г/м<sup>2</sup>, а время введения сокращено до 12 ч. Однако после лечения 6 больных (3 из группы высокого и 3 из группы среднего риска) была установлена низкая эффективность именно в группе высокого риска рецидива. Поэтому еще раз модифицировали программу «NHL-BFM-90», добавив доксорубин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в курс АА в 1-й и 2-й дни; в курс СС добавили метотрексат в дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> в течение 12 ч. Эту программу назвали модифицированной программой «NHL-BFM-90» («mNHL-BFM-90») и далее использовали для лечения 86 больных *de novo* ДВККЛ из группы высокопромежуточного и высокого риска рецидива в рамках пилотного проспективного одноцентрового исследования. Эффективность протокола «mNHL-BFM-90» оказалась выше по сравнению с историческим контролем при лечении по протоколу «СНОР»/R-СНОР» [13–16]. Спустя 5–10 лет 40 из 86 больных, которые дали согласие, были обследованы с целью выявления отдаленной токсичности. Исследование показало отсутствие отдаленной клинически значимой гематологической токсичности, кардиотоксичности, нефротоксичности и гепатотоксичности [17, 18]. Был проведен ретроспективный анализ пилотного исследования, по результатам которого исключили курс СС.

В России с 2007 г. ритуксимаб был введен в перечень высокозатратных лекарственных препаратов, поэтому препарат был включен в программу «mNHL-BFM-90» («R-mNHL-BFM-90»). Впоследствии провели проспективное многоцентровое рандомизированное исследование с включением всех (по намерению лечить, нодальной, экстранодальной *de novo* ДВККЛ) больных [19]. В настоящей работе будут представлены результаты лечения только у больных *de novo* нодальной ДВККЛ.

Цель настоящей работы — сравнить эффективность и токсичность протоколов «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» у взрослых больных *de novo* нодальной ДВККЛ с 2 или более признаками неблагоприятного прогноза, а также определить роль ауто-ТГСК в консолидации ремиссии.

## Больные и методы

### Больные

Критериями включения в исследование были: впервые диагностированная нодальная ДВККЛ, БДУ, отсутствие предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии, наличие 2 или более признаков неблагоприятного прогноза в соответствии с международным прогностическим индексом, скорректированным по возрасту (aaPI), возраст 18–60 лет, а также II стадия с размерами опухоли  $\geq 10$  см (табл. 1) [20]. Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям невключения относили трансформацию вялотекущих лимфом в ДВККЛ (тДВККЛ), неклассифицируемую В-клеточную лимфому с признаками, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (БДУ, дабл/трипл-хит), ДВККЛ центральной нервной системы, ДВККЛ яичек, первичную медиастинальную В-клеточную крупноклеточную лимфому, ДВККЛ, ассоциированную с ВИЧ, и ДВККЛ у беременных.

Диагноз был установлен в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 и 2017 гг. [21, 22].

### Рандомизация

С февраля 2015 по 30 июня 2021 г. 164 больных были оценены для рандомизации. В протокол были включены 140 больных из 13 медицинских центров России. Остальные больные не удовлетворяли критериям включения. Информацию о больных из других медицинских центров передавали по электронной почте по защищенным каналам связи. Больным были выполнены следующие обследования: общий осмотр; лабораторные анализы; электрокардиограмма, эхокардиограмма; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, головы и шеи (по показаниям) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ с 2-дезоксид-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкозой (18F-ФДГ)); диагностическая люмбальная пункция

и трепанобиопсия костного мозга (КМ). В случае поражения КМ проводили иммунофенотипирование методом проточной цитофлуорометрии или иммуногистохимическое исследование, а также молекулярное исследование на В-клеточную клональность КМ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цитогенетическое исследование ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на перестройку генов *Bcl-2*, *Bcl-6*, *C-myc* было выполнено 55 (62%) больным, исследование мутации гена *TP53*—12 (13,5%) больным из 89.

Стадии заболевания и критерии ответа определяли в соответствии с классификацией Лугано [23]. Критериями ответа на терапию были: ПР, ЧР, прогрессия и рецидив заболевания.

#### Критерии ПР:

- полное исчезновение всех клинических и рентгенологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей, в частности активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови;
- сокращение размеров всех лимфатических узлов и опухолевых масс (1,5 см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры  $\geq 1,5$  см). Опухолевые лимфатические узлы, имевшие до лечения размеры от 1,1 до 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре, после лечения должны уменьшиться до  $\leq 1$  см в наибольшем поперечном диаметре или более чем на 75% от суммы произведений наибольших диаметров. В случаях выполнения ПЭТ и отсутствия накопления радиофармпрепарата размеры остаточного образования не имели значения;
- селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться до нормальных размеров и не должна пальпироваться. Ни в одном органе не должны определяться очаги поражения;
- если до лечения имело место поражение КМ, то в трепанобиоптате, взятом повторно из того же места, инфильтрация должна исчезнуть. Образец должен быть адекватным (длиной более 20 мм).

**Таблица 1.** Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту (aaPI)

**Table 1.** International Age-adjusted Predictive Index (aaPI)

Группы риска <i>Risk groups</i>	Количество факторов риска <i>Number of risk factors</i>
Низкий / <i>Low</i>	0
Низкопромежуточный <i>Low-intermediate</i>	1
Высокопромежуточный <i>High-intermediate</i>	2
Высокий / <i>High</i>	3
<b>Факторы риска / <i>Risk factors</i>:</b>	
<b>ECOG <math>\geq 2</math></b>	
<b>ЛДГ выше нормы / <i>LDH &gt; normal range</i></b>	
<b>III–IV стадия или II стадия с размерами опухоли <math>\geq 10</math> см</b>	
<b><i>III–IV stages or II stage bulky</i></b>	

Для ДВККЛ ПР считалась, если достигнутый эффект сохранялся не менее 3 мес. или констатировали дальнейшее улучшение.

#### Критерии неуверенной ПР:

- констатировали у больных, которым не выполняли ПЭТ/КТ для оценки эффекта;
- полное исчезновение всех клинических и рентгенологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активности ЛДГ сыворотки крови);
- селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться и не должна пальпироваться. Ни в одном органе с помощью визуализирующих методик не должны определяться очаги поражения;
- размеры остаточного опухолевого конгломерата свыше 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре после сокращения более чем на 75%. Отдельные узлы, которые ранее сливались в конгломераты, должны уменьшиться более чем на 75% в сравнении с размерами исходного конгломерата;
- неопределенное состояние КМ.

#### Критерии ЧР:

- Сокращение суммы произведений наибольших диаметров 6 самых больших, доминирующих лимфатических узлов или их конгломератов на 50%. Эти лимфатические узлы или конгломераты должны были быть четко измеряемыми, по меньшей мере, в двух перпендикулярных проекциях, они должны были относиться к различным областям организма и включать медиастинальные и забрюшинные образования всегда, когда имелось поражение этих областей;
- не должно было быть увеличения в размерах других узлов, печени или селезенки;
- узлы в селезенке и печени должны регрессировать по меньшей мере на 50%;
- выявление поражения КМ не являлось существенным для определения ЧР;
- отсутствие новых очагов поражения.

#### Критерии прогрессии:

- Уменьшение на 50% суммы произведений наибольших диаметров любого ранее определяемого опухолевого очага у больных с ЧР и у больных, у которых не было получено эффекта от лечения;
- появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

#### Критерии рецидива:

- появление любого нового очага (после полной или недоказанной ПР) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50%;

- увеличение на 50% наибольшего диаметра любого ранее определяемого узла, превышавшего 1 см по короткой оси, или увеличение на 50% суммы произведений наибольших диаметров более чем одного узла.

При оценке эффективности лечения использовали анализ ПЭТ данных по 5-балльной шкале [24]. Интенсивность накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге сравнивали с интенсивностью накопления препарата в неизменных отделах средостения и в правой доле печени.

Нежелательные явления были описаны в соответствии с критериями общей терминологии для нежелательных явлений [25].

Оценку эффективности терапии проводили по данным ПЭТ/КТ: исходно (ПЭТ/КТ-1), после 2 курсов (ПЭТ/КТ-2), после 4 курсов (ПЭТ/КТ-3), после 6 курсов (ПЭТ/КТ-4), через 1 мес. от окончания лечения (ПЭТ/КТ-5). После окончания терапии контроль ПЭТ/КТ проводили через 3, 6, 12, 36 и 48 мес. С целью оценки эффективности терапии в случае поражения КМ выполняли трепанобиопсию, иммунофенотипирование КМ методом проточной цитофлуориметрии и молекулярное исследование на В-клеточную клональность КМ методом ПЦР в те же сроки, что ПЭТ/КТ.

У 23 (7,14%) из 140 рандомизированных больных диагноз *de novo* ДВККЛ был пересмотрен в пользу трансформированной из индолентных лимфом ДВККЛ (тДВККЛ) или других нозологических форм лимфопролиферативных заболеваний. Из оставшихся 117 больных 28 (24%) были с экстранодальной ДВККЛ. Таким образом, с нодальной *de novo* ДВККЛ оказалось 89 (76%) больных.

Рандомизацию проводили в начале терапии в соотношении 1:1:1:1: «R-DA-EPOCH-21» — 20 (22,5%) больных; «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК — 21 (23,5%) больной; «R-mNHL-BFM-90» — 20 (22,5%) человек; «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (31,5%) больных. Характеристика больных представлена в таблице 2.

#### Протокол лечения

Протокол «R-DA-EPOCH-21»: проводили 4–6 курсов, как описано ранее [4]. Если ПР не была достигнута после 6 курсов, то проводили 2 курса «R-DHAP» [26].

Протокол «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК: проводили 4–6 курсов. Если ПР была достигнута, выполняли протокол «R-VEAM» и на 7-й день — ауто-ТГСК, как описано ранее [27], + ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 0-й день, если ПР не была достигнута после 6 курсов, то выполняли 2 курса «R-DHAP» и после этого — «R-VEAM» + ауто-ТГСК.

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток проводили после любого курса по усмотрению лечащего врача, а в случае поражения КМ — после достижения элиминации В-клеточного клона в КМ.

**Таблица 2.** Характеристика больных *de novo* нодальной ДВККЛ  
**Table 2.** Characteristics of patients with *de novo* nodal DLBCL

Показатели Parameters	«R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК ± auto-HSCT n = 41 (46 %)	«R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК auto-HSCT n = 48 (53 %)	P	Всего Total n = 89 (100 %)
<b>Возраст, годы, медиана (разброс)</b> Age, years median (range)	49 (18–60)	49 (18–60)	0,60	89 (100 %)
<b>Мужчины / Male</b>	23 (56,1 %)	32 (66,7 %)		55 (62 %)
<b>Женщины / Female</b>	18 (43,9 %)	16 (33,3 %)		34 (38 %)
<b>Стадии / Stage:</b>			0,72	
II (bulky diseases)	2 (5,1 %)	4 (8,3 %)		8 (6,8 %)
III	9 (23,1 %)	13 (27,1 %)		27 (23,1 %)
IV	28 (71,8 %)	31 (64,6 %)		82 (70,1 %)
<b>ECOG ≥ 2</b>	17 (41,4 %)	16 (33,3 %)	1,0	33 (37 %)
<b>Поражение КМ / BM involvement, n = 82</b>				
<b>есть / yes</b>	1 (2,4 %)	4 (8,2 %)	1,0	5 (5,9 %)
<b>нет / no</b>	40 (97,6 %)	44 (91,8 %)		
<b>Нейролейкемия / Neuroleukemia</b>	1 (2,4 %)	0		1 (1,1 %)
<b>Интра tumor ЦНС / CNS Intratumor</b>	0	0		0
<b>AIPI*</b>			0,90	
<b>1</b>	0	1 (2,1 %)		1 (1 %)
<b>2</b>	12 (29,3 %)	15 (31,2 %)		27 (30 %)
<b>3</b>	29 (70,7 %)	32 (66,7 %)		61 (69 %)
<b>ГСВ-тип</b>	7 (17 %)	7 (15 %)		14 (15,7 %)
<b>Non-ГСВ-тип</b>	34 (83 %)	41 (85 %)		75 (84,3 %)
<b>MUM1 «+»</b>	35 (89,7 %)	39 (82,9 %)		74 (86 %)
<b>MUM1 «-»</b>	4 (10,3 %)	8 (17,1 %)		12 (14 %)
<b>n = 86</b>				
<b>Перестройка / Rearrangement, n = 57:</b>	n=23 (56 %)	n=34 (70,8 %)		
<b>c-myc</b>	1 (4,3 %)	0		1 (1,8 %)
<b>bcl-2</b>	0	0		0
<b>bcl-6</b>	2 (8,7 %)	6 (17,6 %)		8 (14 %)
<b>c-myc+/bcl-2+</b>	0	0		0
<b>TP53, n = 12</b>	1	2		3 (25 %)
<b>НМИЦ гематологии / NMRCH</b>	24 (58,5 %)	26 (54,2 %)	0,83	50 (56 %)
<b>Регионы / Regions</b>	17 (41,5 %)	22 (45,8 %)		39 (44 %)

Примечания: \* группы риска: 1 — низкопромежуточная, 2 — высокопромежуточная, 3 — высокая.

Notes: BM — bone marrow, NMRCH — National Medical Research Center for Hematology, Risk groups: 1 — low-intermediate, 2 — high-intermediate, 3 — high.

Протокол «R-mNHL-BFM-90» включал в себя 4–6 циклов «RA-RB». Начало следующего курса назначали на 22-й день. Введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после блока А проводили по общим правилам, после блока В — по усмотрению лечащего врача.

Протокол «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК включал 4–6 циклов «RA-RB» + «R-ВЕАМ»+ауто-ТГСК на 7-й день; если не было ПР, планировали провести 2 курса «R-ДНАР» и после этого — «R-ВЕАМ» + ауто-ТГСК.

В таблице 3 представлен протокол «R-mNHL-BFM-90».

Концентрацию метотрексата определяли, как описано ранее [12]. Профилактику нейролейкемии и лучевую терапию никому не проводили. По протоколу планировали всем больным провести по 6 курсов те-

рапии. Однако оказалось, что ПР достигалась раньше ожидаемого, т.е. после 2 курсов, в связи с чем решено было в подобных случаях проводить всего 4 курса.

По протоколу «R-DA-EPOCH-21» 6 курсов провели 35 (85%) больным и 4 курса — 6 (15%) из 41 больного. По протоколу «R-mNHL-BFM-90» 6 курсов выполнили 35 (74%), 5 курсов — 4 (8%) и 4 курса — 9 (18%) из 48 больных.

Лечение прекращали, если заболевание прогрессировало, больной отказывался продолжать лечение или по усмотрению лечащего врача в случае интеркуррентного заболевания или побочных эффектов. Первичными конечными точками были ПР, ЧР, прогрессия, перевод на вторую линию терапии и смерть во время лечения. Вторичными конечными точками были ОВ и БСВ.

**Таблица 3.** Модифицированный протокол «R-mNHL-BFM-90»**Table 3.** Modified protocol «R-mNHL-BFM-90»

R-mNHL-BFM-90	Препараты/Drugs	Дозы/Doses	Дни/Days					
			0	1	2	3	4	5
Предфаза Pre-phase	Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
Блок А Course A	Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Cyclophosphamide (IV, 1 h)	200 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Ритуксимаб (в/в, 4–6 ч)	375 мг/м <sup>2</sup>	x					
	Rituximab (IV, 4–6 h)	375 mg/m <sup>2</sup>	x					
	Винкристин (в/в, струйно)	2 мг		x				
	Vincristine (IV, bolus)	2 mg		x				
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м <sup>2</sup>		x				
	Methotrexate (IV, 12 h)	1000 mg/m <sup>2</sup>		x				
	Доксорубин (в/в, 30')	25 мг/м <sup>2</sup>		x	x			
Doxorubicin (IV, 30')	25 mg/m <sup>2</sup>		x	x				
Цитарабин (в/в, 1 ч)	100 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Cytarabine (IV, 1 h)	100 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Этопозид (в/в, 1 ч)	100 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Etoposide (IV, 1 h)	100 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Ифосфамид (в/в, 1 ч)	800 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Ifosfamide (IV, 1 h)	800 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Блок В Course B	Ритуксимаб (в/в, 4–6 ч)	375 мг/м <sup>2</sup>	x					
	Rituximab (IV, 4–6 h)	375 mg/m <sup>2</sup>	x					
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м <sup>2</sup>		x				
	Methotrexate (IV, 12 h)	1000 mg/m <sup>2</sup>		x				
	Винкристин (в/в, струйно)	2 мг		x				
	Vincristine (IV, bolus)	2 mg		x				
Доксорубин (в/в, 30')	25 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Doxorubicin (IV, 30')	25 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Cyclophosphamide (IV, 1 h)	200 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	

**Статистический анализ.** Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера. Отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) интерпретировали как меру ассоциации. Для проверки различий в распределениях числовых переменных использовали непараметрический ранговый критерий Манна — Уитни. При анализе ОВ и БСВ, а также вероятности достижения ПР использовали оценки Каплана — Майера, а для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для ОВ время определяли как интервал от даты установки диагноза до даты смерти или даты последнего контакта. Для БСВ время определяли как интервал от даты установки диагноза до даты первого неблагоприятного события (смерть, прогрессирование и реци-

див), с учетом даты последнего контакта. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса; относительное значение риска и соответствующий 95% ДИ указывают меру взаимосвязи. Статистический анализ проводили с использованием процедур пакета SAS 9.4. Проанализировали сбалансированность больных на двух протоколах по основным риск-факторам. Существенной несбалансированности ни по одному из известных риск-факторов в дебюте заболевания не обнаружено.

## Результаты

### Эффективность

Поскольку использовали только два протокола лечения, для оценки эффективности и токсичности индукционных протоколов, на которых должна была быть достигнута ПР, четыре группы были объединены в две: «R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК и «R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК соответственно. На момент окончания индукционной терапии эффективность протокола



**Таблица 4.** Результаты лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ по индукционным протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»  
**Table 4.** Results of induction programs R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 in patients with nodal *de novo* DLBCL

Показатели Parameters	«R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК ± auto-HSCT n = 41	«R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК, ± auto-HSCT n = 48	P
Летальность / Lethality	2 (4,9 %)	3 (6,2 %)	0,0007
Прогрессия / Progression	3 (7,3 %)	0	
ПР / CR	29 (70,7 %)	45 (93,8 %)	
ЧР / PR	7 (17,0 %)	0	
Рецидив / Relapse	2 (6,9 %)	1 (2,0 %)	

Примечания: ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.  
 Notes: CR — complete remission, PR — partial remission.

**Таблица 5.** Результаты лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ по индукционным протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» в зависимости от группы риска по aalPI

**Table 5.** Results of the induction programs R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 in patients with nodal *de novo* DLBCL, depending on the risk group according to aalPI

Показатели Parameters	Группы риска по aalPI / Risk groups according to aalPI				P
	«R-DA-EPOCH-21»		«R-mNHL-BFM-90»		
	Промежуточная Intermediate n = 12	Высокая High n = 29	Промежуточная Intermediate n = 16	Высокая High n = 32	
Летальность / Lethality	0	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	2 (6,3 %)	0,0167
Прогрессия / Progression	0	3 (10,3 %)	0	0	
ПР / CR	11 (91,7 %)	18 (62,0 %)	15 (93,7 %)	30 (93,7 %)	
ЧР / PR	1 (8,3 %)	6 (20,7 %)	0	0	

Примечания. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.  
 Notes. CR — complete remission, PR — partial remission.

«R-mNHL-BFM-90» оказалась значимо лучше. Кроме того, при проведении этой терапии не было прогрессии заболевания ни в одном случае (табл. 4).

Не выявлено разницы между указанными режимами в группах промежуточного риска, в то время как в группах высокого риска эффективность по первичным конечным точкам оказалась значимо лучше при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» (табл. 5).

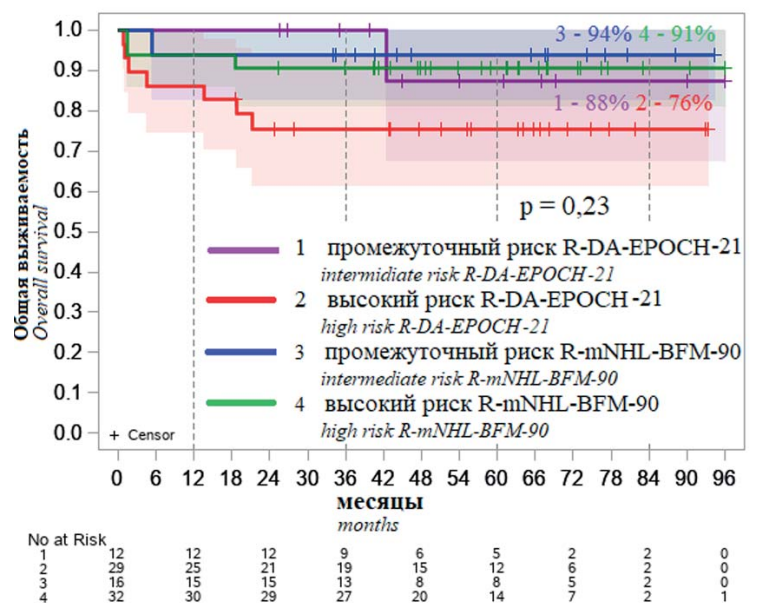
Семилетняя ОВ при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» в группах промежуточного и высокого риска статистически значимо не отличалась и составила 94 и 91 % против 88 и 76 % соответственно (рис. 1). Однако в группе высокого риска разница в ОВ составила 15 % в пользу протокола «R-mNHL-BFM-90».

Семилетняя БСВ при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» также значимо не отличалась, однако в группе высокого риска разница составила 22 %, т. е. 91 и 69 %, соответственно (рис. 2).

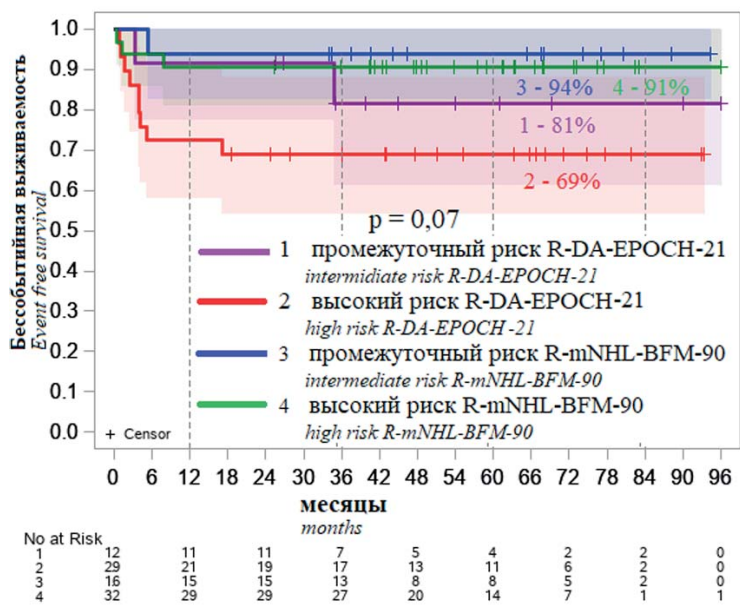
Медиана наблюдения составила 72 мес. (диапазон 36–108).

Десяти (24,4 %) больным с ЧР и прогрессией заболевания при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21»

была проведена дополнительная терапия («R-DHAP», ибрутиниб, леналидомид, полатузумаб ведотин, глофитамаб и др.). На рисунке 3 представлена ОВ боль-



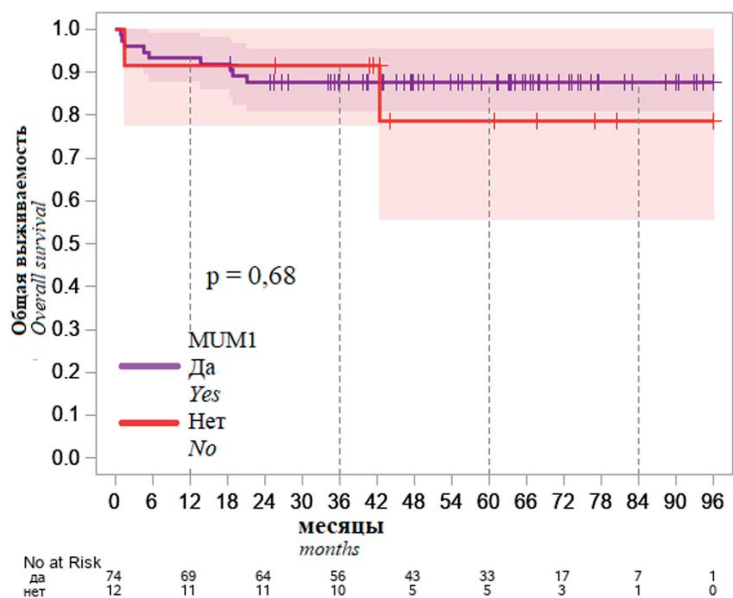
**Рисунок 1.** Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ  
**Figure 1.** Overall survival of patients with nodal *de novo* DLBCL



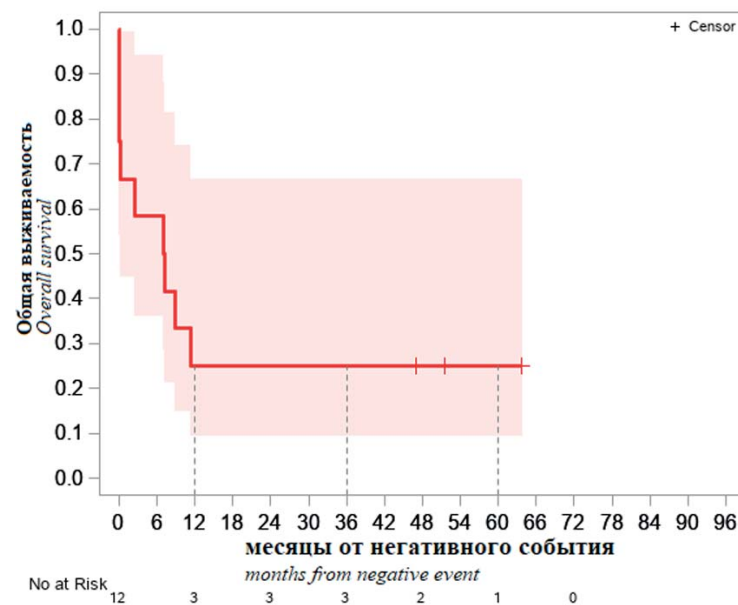
**Рисунок 2.** Бессобытийная выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ  
**Figure 2.** Event-free survival of patients with nodal *de novo* DLBCL

ных с ЧР и прогрессией заболевания. Все больные, кроме одного, относились к группе высокого риска. Пятилетняя ОВ не превышала 25%.

Выполнен анализ результатов лечения в зависимости от экспрессии белка MUM1. Данные по экспрессии MUM1 были доступны у 86 (96,6%) больных. Из них у 74 (86%) больных была экспрессия MUM1, у 12 (14%) она отсутствовала. В связи с малым числом больных с негативной MUM1 не было необходимости сравнивать результаты лечения между сравниваемыми протоколами, а ОВ (рис. 4) и БСВ (рис. 5) не отличались.



**Рисунок 4.** Общая выживаемость больных *de novo* нодальной ДВККЛ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии MUM1  
**Figure 4.** Overall survival in patients with *de novo* nodal DLBCL depending on the presence or absence of expression of MUM 1

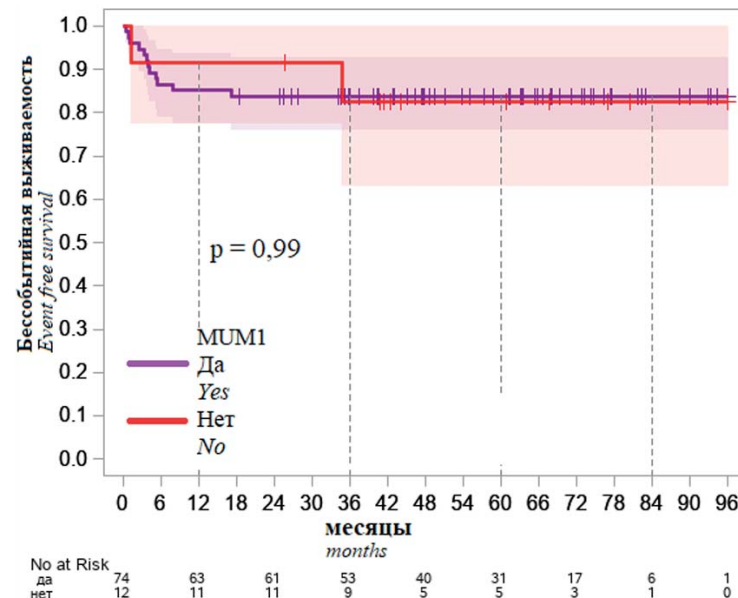


**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ с ЧР и прогрессией, леченных по протоколу «R-DA-EPOCH-21»  
**Figure 3.** Overall survival of patients with nodal *de novo* DLBCL who had a negative event on R-DA-EPOCH-21 therapy

### Ауто-ТГСК

На протокол «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК был рандомизирован 21 (51,2%) больной, на «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (58,3%) больных, но ауто-ТГСК не удалось выполнить по разным причинам (табл. 6) 8 (38,1%) и 13 (46,2%) больным соответственно.

Несмотря на то что не удалось всем выполнить ауто-ТГСК, выполнен ландмарк-анализ, согласно которому ОВ (рис. 6) и БСВ (рис. 7) были значительно выше при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК,

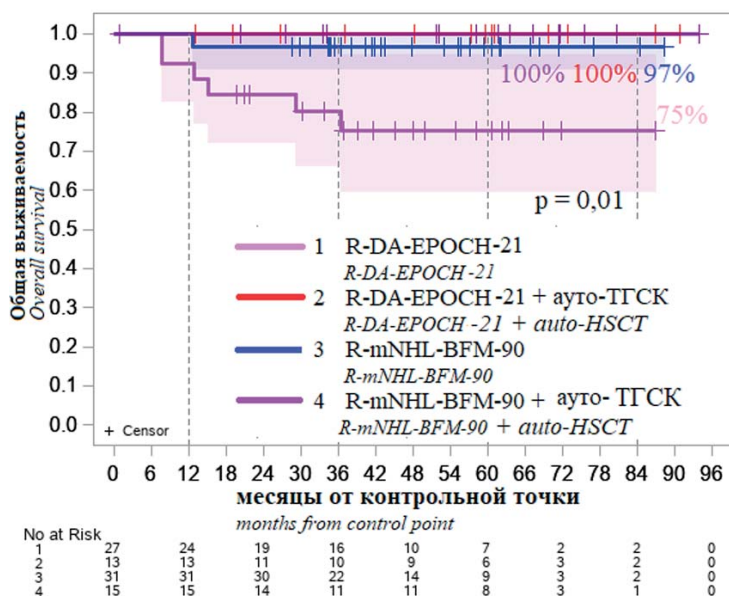


**Рисунок 5.** Бессобытийная выживаемость больных *de novo* нодальной ДВККЛ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии MUM1  
**Figure 5.** Event-free survival in patients with *de novo* nodal DLBCL depending on the presence or absence of expression of MUM 1

**Таблица 6.** Причины невыполнения ауто-ТГСК  
**Table 6.** Reasons for non-fulfillment of the autologous stem cell transplantation

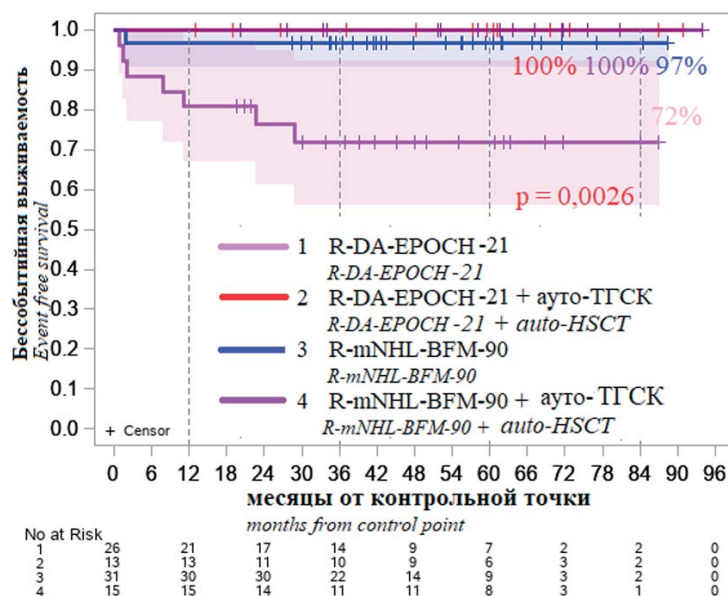
Причины / Reasons	Протокол / Protocol		Всего / Total
	«R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК + auto-HSCT n = 13 (46,2 %)	«R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК + auto-HSCT n = 8 (38,1 %)	n = 21
Отказ больного / Patient's refusal	3 (23,1 %)	2	5 (23,8 %)
Тяжелая переносимость / Adverse events of grade 3 or 4	2 (15,3 %)	1	3 (14,3 %)
Неудача мобилизации ГСК / HSC Mobilization failure	3 (23,1 %)	0	3 (14,3 %)
Смерть во время индукционной терапии / Death during induction therapy	1 (7,7 %)	2	3 (14,3 %)
Прогрессия / Progression	0	3	3 (14,3 %)
Другое / Other	4 (30,8 %)	0	4 (19 %)

Примечание: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.  
 Note: HSC — Hematopoietic stem cells.



**Рисунок 6.** Общая выживаемость больных de novo нодальной ДВККЛ от точки ландмарка

**Figure 6.** Overall survival of patients with de novo nodal DLBCL from the landmark point



**Рисунок 7.** Бессобытийная выживаемость больных нодальной de novo ДВККЛ от точки ландмарка

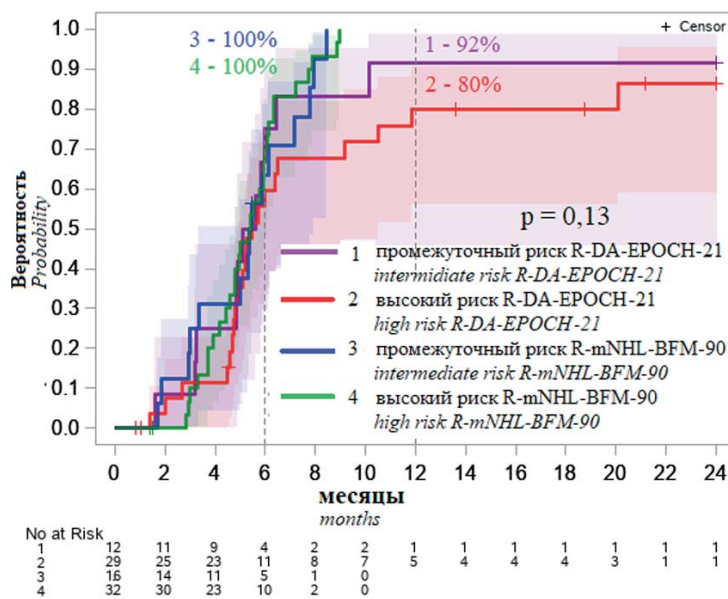
**Figure 7.** Event-free survival rate of patients with nodal de novo DLBCL from the landmark point

чем при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» без ауто-ТГСК, однако небольшое число больных не позволяет сделать окончательный вывод. Результаты терапии «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК и без нее сопоставимы, но при проведении блоковой терапии значимо выше, чем при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» и составили 97% против 75% ( $p = 0,01$ ) и 97% против 72% ( $p = 0,0026$ ) соответственно.

Кроме того, вероятность достижения ПР при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» составила 6 мес. против 12 мес. при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» (рис. 8).

**Побочные эффекты при лечении по протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»**

Побочные эффекты (табл. 7) оценили для 191 курса при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» и для 191 курса по протоколу «R-mNHL-BFM-90».



**Рисунок 8.** Вероятность достижения ПР у больных нодальной de novo ДВККЛ  
**Figure 8.** The probability of achieving CR in patients with nodal de novo DLBCL

Гематологическая токсичность и негематологическая токсичность были приемлемы. Однако нейтропеническая лихорадка и тромбоцитопения 3–4-й степени статистически были значимо чаще при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90».

## Обсуждение

Терапия «R-mNHL-BFM-90» показала преимущество по сравнению с режимом «R-DA-EPOCH-21» у больных *de novo* нодальной ДВККЛ в группе высокого риска: прогрессии заболевания не было ни у кого против 10,3% больных, леченых по протоколу «R-DA-EPOCH-21», частота ПР составила 93,7%, против 62% ( $p = 0,0167$ ). Учитывая агрессивное течение заболевания, достижение ПР на терапии первой линии у больных *de novo* ДВККЛ — это важный показатель эффективности, что показано в настоящем исследовании. Прогрессия заболевания, как правило, — некурабельная ситуация, а ЧР не является конечной целью терапии больных *de novo* ДВККЛ, при этом в группе высокого риска частота последней составила 20,7%. Задача противоопухолевой терапии — ликвидация опухолевого клона со всеми субклонами на первом этапе лечения, в противном случае с позиций понимания опухолевой прогрессии происходит отбор и «уход» сохранившихся субклонов опухоли из-под контроля конкретных противоопухолевых средств.

В рамках настоящего исследования проведена проспективная работа по фармакоэкономическому анализу протоколов «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» у больных *de novo* ДВККЛ [28]. Общие затраты на лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» (включая противоопухолевую терапию второй и последующих линий, таргетные, иммуномодулирующие, эпигенетические препараты, всю сопутствующую терапию) превысили затраты на протоколе «R-mNHL-BFM-90». Благодаря большей эффектив-

ности протокола «R-mNHL-BFM-90», устраняются дополнительные затраты на противоопухолевую терапию второй и последующих линий, а также сопутствующее лечение. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 97% против 75% ( $p = 0,01$ ) и 97% против 72% ( $p = 0,0026$ ) при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» соответственно. В группе промежуточного риска результаты терапии были сопоставимы. Медианы ОВ и БСВ не достигнуты ни на одном протоколе при медиане наблюдения 72 месяца.

В рандомизированном исследовании «R-DA-EPOCH-21» против «R-СНОР» у больных *de novo* ДВККЛ [4] было показано, что 2-летняя БПВ при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» у больных *de novo* ДВККЛ группы промежуточного и высокого риска составила 70,7 и 62,2% соответственно.

Протокол «R-DA-EPOCH-21» в качестве сравнения был выбран до завершения вышеуказанного рандомизированного исследования и ввиду широкого применения в клинической практике на момент начала исследования. Получен аналогичный результат при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» у больных нодальной *de novo* ДВККЛ в группе высокого риска.

Ауто-ТГСК в качестве консолидации ПР после протокола «R-mNHL-BFM-90» не показана, а после «R-DA-EPOCH-21» ее необходимость должна быть доказана на репрезентативном материале. Потенциальным ограничением данного исследования является небольшое число включенных больных. Но по мере улучшения понимания биологии опухоли, увеличения диагностических возможностей (цитогенетическое, молекулярно-биологическое исследования, геномное секвенирование) за последнее десятилетие изменились диагностические критерии В-крупноклеточных лимфом. Нодальная *de novo* ДВККЛ встречалась реже экстранодальной и тДВККЛ. Кроме того, зная о 10,3% случаев прогрессии и всего 62% ПР в группе высокого

**Таблица 7.** Побочные эффекты при лечении по протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»  
**Table 7.** Adverse events of the therapy «R-DA-EPOCH-21» and «R-mNHL-BFM-90»

Осложнения / Complications	Протокол / Protocol		P
	«R-mNHL-BFM-90» n = 191	«R-DA-EPOCH-21» n = 191	
Нейтропения 3–4-й степени / Neutropenia grades 3–4	106 (56%)	118 (62%)	0,21
Нейтропеническая лихорадка / Neutropenic fever	84 (44%)	65 (34%)	0,05
Тромбоцитопения 3–4-й степени / Thrombocytopenia grades 3–4	84 (44%)	53 (28%)	0,001
Пневмония / Pneumonia	9 (5%)	6 (3%)	0,43
Сепсис / Sepsis	12 (6%)	5 (3%)	0,082
Вирусная инфекция / Viral infection	14 (7%)	10 (5%)	0,40
Острая почечная недостаточность / Acute renal failure	4 (2%)	1 (0,5%)	0,18
Тромбозы / Thrombosis	3 (2%)	7 (4%)	0,20
Энтеропатия / Enteropathy	34 (18%)	32 (16%)	0,79
Мукозит/стоматит / Mucositis/stomatitis	123 (64%)	113 (59%)	0,29
Геморрагии / Haemorrhage	19 (10%)	11 (6%)	0,13
Паропроктит / Paraproctitis	0	0	

риска при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21», было неэтично продолжать набор больных в исследовании.

Во всех многоцентровых рандомизированных исследованиях последних лет при применении терапии «R-CHOP» против «R-CHOP» плюс обинутузумаб, либо леналидомид, либо ибрутиниб, либо полатузумаб ведотин, либо бортезомиб не удалось улучшить результаты лечения больных *de novo* ДВККЛ в группе высокого риска. В многоцентровом рандомизированном исследовании GOYA у больных ДВККЛ non-GCB типа добавление обинутузумаба к «CHOP» по сравнению с «R-CHOP» не улучшало эффективность, 3-летняя БПВ составила 61% против 58% [3]. В исследовании ROBUST добавление леналидомида к «R-CHOP» не улучшило эффективность по сравнению «R-CHOP», 2-летняя БПВ у больных с  $PI \geq 3$  составила 59% против 50% ( $P = 0,09$ ) [6]. В исследовании III фазы REMoDL бортезомиб в сочетании с «R-CHOP» не показало улучшения БПВ по сравнению с «R-CHOP» у больных *de novo* ДВККЛ, 30-месячная БПВ составила 73% против 65% [6]. Рандомизированное исследование III фазы PHOENIX «R-CHOP + ибрутиниб» по сравнению с «R-CHOP + плацебо» также разочаровало: не было существенных различий между группами по первичной конечной точке, 3-летняя БСВ составила 69,6% против 67,4% для всей группы, а результаты по группам риска не приведены в статье [7]. В очередном рандомизированном исследовании по сравнительной эффективности полатузумаба ведотина с «CHP» (винкристин исключен из программы) против «R-CHOP» 2-летняя БСВ составила 75,6 и 69,4%, а 2-летняя БПВ — 76,7 и 70,2% ( $p = 0,02$ ) соответственно.

В настоящем исследовании частота поражения КМ составила менее 10%, а интратумора ЦНС не было вообще — ни в дебюте, ни в прогрессии заболевания, несмотря на отсутствие профилактики нейролейкемии даже при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21».

Поскольку исходно больные были включены по намерению лечить, пересмотр гистологических и иммуногистохимических препаратов в референс-центре ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнили в ходе лечения. У 23 (7,14%) из 140 рандомизированных больных диагноз был пересмотрен в пользу трансформации индолетных либо других В-клеточных и Т-клеточных лимфом [18]. Проблема диагностики *de novo* ДВККЛ остается актуальной. Морфологические, биологические и клинические исследования разделили ДВККЛ на морфологические варианты, молекулярные подтипы и отдельные заболевания, при этом многие случаи биологически гетерогенны, но для них нет четких общепринятых критериев разделения. Эти

случаи классифицируют как *de novo* ДВККЛ, БДУ, которая проявляется агрессивно, а иногда имеет относительно длительный (11–12 мес.) анамнез, изменчивый иммунофенотип, клинические проявления, различные цитогенетические нарушения, различный профиль генетических изменений (MYD88, BCL2, SOCS1/SGK1, TET2/SGK1 и NOTCH2 и неклассифицированная группа), различный ответ на терапию [29].

В настоящем исследовании удалось выделить клинические и лабораторные признаки, не характерные для *de novo* ДВККЛ и указывающие на другие формы крупноклеточных лимфом или на трансформацию зрелоклеточных лимфом в ДВККЛ. К ним относятся: исключительная или преимущественная забрюшинная локализация опухоли со сдавлением мочеточников, а также развитие гидронефроза, асимметричный лимфостаз нижних конечностей, вызванный сдавлением конгломератом увеличенных лимфатических узлов. Кроме того, для *de novo* ДВККЛ нехарактерны секреция парапротеина, дискордантное поражение КМ и периферической крови, интратумор в ЦНС на момент постановки диагноза, прогрессирования и рецидивы [30]. В основе указанных различий могут лежать разный патогенез и разные сигнальные пути, а также молекулярные механизмы, участвующие в этом. Была выполнена работа, указавшая на изменения свойств мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток под действием цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками [31, 32]. Однако для подтверждения вышеизложенного необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, у больных *de novo* нодальной ДВККЛ:

- 1) преобладает non-GCB тип, 86%;
- 2) терапия «R-DA-EPOCH-21» у лиц моложе 61 года из группы высокого риска не эффективна и не должна применяться, 5-летняя ОВ и БСВ составила 75 и 72% соответственно;
- 3) из 48 человек, получивших лечение по программе «R-mNHL-BFM-90», неудача в лечении отмечена только у 1 (рецидив), 5-летняя ОВ и БСВ составила 100 и 97% соответственно;
- 4) количество курсов, 6 против 4, не сказалось ни на ОВ, ни на БСВ, однако это необходимо подтвердить с включением большего числа больных;
- 5) протокол «R-DA-EPOCH-21» с ауто-ТГСК оказался эффективнее чем без ауто-ТГСК, однако из-за небольшого числа больных результаты непрезентативные; на протоколе «R-mNHL-BFM-90» с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК результаты терапии не отличались;
- 6) поражение КМ встречается крайне редко (5,9%);
- 7) нет рецидивов в ЦНС, в связи с чем нет необходимости в проведении профилактики нейролейкемии.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность всем больным, принявшим участие в исследовании, а также начальнику информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» к.т.н. Куликову С.М., заведующему хирургическим отделением д.м.н. Данишияну К.И., заведующим и клиническому персоналу отделений гематологии областной клинической больницы г. Сургута; научно-исследовательского института фундаментальной клинической иммунологии г. Новосибирска; областной клинической больницы № 1 г. Тюмени; клиники профессио-

нальной патологии и гематологии г. Саратова; областного онкологического диспансера № 1 г. Волгограда; регионального гематологического центра г. Екатеринбурга; областного онкологического диспансера г. Краснодара; областной клинической больницы г. Астрахани; областного онкологического диспансера г. Пензы; городского гематологического центра г. Новосибирска; областной клинической больницы г. Вологды; республиканской клинической больницы г. Владикавказа за ценный вклад во включение больных, сбор материалов и клинических данных.

## Литература

1. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet. Oncol.* 2008; 9(2): 105–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M., et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–41. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2095.
3. Umberto V., Marek T., David B., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
4. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019; 37(21): 1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
5. Davies A., Cummin T.E., Barrans S., et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): An open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
6. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D., et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(12): 1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366.
7. Younes A., Sehn L. H., Johnson P., et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15): 1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
8. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386: 351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.
9. Stiff P. J., Unger J., M., Cook J., R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
10. Chiappella A., Martelli M., Angelucci E., et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
11. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.

## References

1. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet. Oncol.* 2008; 9(2): 105–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M., et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–41. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2095.
3. Umberto V., Marek T., David B., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
4. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019; 37(21): 1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
5. Davies A., Cummin T.E., Barrans S., et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): An open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
6. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D., et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(12): 1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366.
7. Younes A., Sehn L. H., Johnson P., et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15): 1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403.
8. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386: 351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.
9. Stiff P. J., Unger J., M., Cook J., R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
10. Chiappella A., Martelli M., Angelucci E., et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
11. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.

12. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M., et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94(10): 3294–306. DOI: 10.1182/blood.V94.10.3294.422k12\_3294\_3306.
13. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., и др. Модифицированная программа NHL-BFM-90 в лечении больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2006; 78(10): 44–7.
14. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2006; 51(6): 3–11.
15. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011; 83(7): 5–10.
16. Звонков Е.Е., Морозова А.К., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой желудка. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(3): 47–8.
17. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Шевелев А.А. и др. Отдаленная кардиотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 51–7. DOI: 10.17116/terarkh201587751-57.
18. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., et al. Late Nephrotoxicity of Intensive Modified Program NHL-BFM-90 in Adult Poor Prognosis Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(23): 5076.
19. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-Mnhl-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials*. 2022; 2(3): 1–10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.
20. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International nonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987–994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
21. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C., et al. Diffuse large B-cell Lymphoma. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2008; 233–257.
22. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S., et al. Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 291–325.
23. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
24. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the first international workshop on interim PET-scan in lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
25. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017: 155.
26. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P., et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988; 71(1): 117–22. DOI: 10.1182/blood.V71.1.117.117.
27. Caballero M.D., Rubio V., Rifon J., et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and
12. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M., et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94(10): 3294–306. DOI: 10.1182/blood.V94.10.3294.422k12\_3294\_3306.
13. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenekaya A.M., et al. Modified NHL-BFM-90 program for the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2006; 78(10): 44–7 (In Russian).
14. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., et al. A new short high-intensity protocol for the treatment of Berkitt-like lymphoma in adults BPL-M-04. Intermediate results. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2006. 51(6): 3–11 (In Russian).
15. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., et al. Nine years of experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83(7): 5–10 (In Russian).
16. Zvonkov E.E., Morozova A.K., Kravchenko S.K., et al. Eight years of experience in the application of the modified program NHL-BFM-90 in the treatment of adult patients with primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2012; 57(3): 47–8 (In Russian).
17. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Shevelev A.A., et al. Long-term cardiotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2015; 7: 51–7 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201587751-57.
18. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., et al. Late Nephrotoxicity of Intensive Modified Program NHL-BFM-90 in Adult Poor Prognosis Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(23): 5076.
19. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-Mnhl-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials*. 2022; 2(3): 1–10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.
20. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International nonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
21. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C., et al. Diffuse large B-cell Lymphoma. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2008; 233–57.
22. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S., et al. Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 291–325.
23. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
24. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the first international workshop on interim PET-scan in lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
25. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017: 155.
26. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P., et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988; 71(1): 117–22. DOI: 10.1182/blood.V71.1.117.117.
27. Caballero M.D., Rubio V., Rifon J., et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and

prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 451–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700913.

28. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015. *Онкогематология.* 2021; 14(3): 321–33. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332.

29. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.

30. Magomedova A., Misyurina A., Kravchenko S., et al. Clinical and Laboratory Data Which Are Not Typical of De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In book *Lymphoma.* 2022, DOI: 10.5772/intechopen.101056.

31. Фастова Е.А., Магомедова А.У., Петинати Н.А. и др. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2019; 1: 33–6.

32. Петинати Н.А., Бигильдеев А.Е., Карпенко Д.В. и др. Гуморальное воздействие В-клеточной опухоли на мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга. *Биохимия.* 2021; 86(2): 207–16. DOI: 10.1134/S0006297921020097.

#### Информация об авторах

**Магомедова Аминат Умарасхабовна\***, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Мангасарова Яна Константиновна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: v.k.jana@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Кравченко Сергей Кириллович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: skkrav@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 451–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700913.

28. Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. Pharmacoeconomic analysis of combined immunochemotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostic unfavorable diffuse large B-cell lymphoma in a randomized multicenter clinical trial DCCL-2015. *Onkologiya.* 2021; 14(3): 321–33 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332.

29. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.

30. Magomedova A., Misyurina A., Kravchenko S., et al. Clinical and Laboratory Data Which Are Not Typical of De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In book *Lymphoma.* 2022, DOI: 10.5772/intechopen.101056.

31. Fastova E.A., Magomedova A.U., Petinati N.A., et al. Multipotent mesenchymal bone marrow stem cells in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma. *Kletochnie tehnologii v Biologii i meditsine.* 2019; 1: 33–6 (In Russian).

32. Petinati N.A., Bigildeev A.E., Karpenko D.S., et al. Humoral effect of a B-cell tumor on the bone marrow multipotent mesenchymal stromal cell. *Biochimija.* 2021; 86(2): 207–16 (In Russian). DOI: 10.1134/S0006297921020097.

#### Information about the authors

**Aminat U. Magomedova\***, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Jana K. Mangasarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: v.k.jana@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Sergey K. Kravchenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: skkrav@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>



**Марголин Олег Викторович**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: margolin.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

**Фастова Екатерина Александровна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: fastova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

**Бабеева Фатима Эльшановна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: babaeva.f@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

**Багова Мадина Олеговна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: bagova.m@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

**Горенкова Лилия Гамилевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gorenkova.l@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Нестерова Екатерина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: nesterova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

**Моисеева Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: moiseeva.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

**Oleg V. Margolin**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: margolin.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5777>

**Ekaterina A. Fastova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: fastova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

**Fatima E. Babaeva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department for Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: babaeva.f@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

**Madina O. Bagova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: bagova.m@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

**Lilia H. Gorenkova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Hematology and Chemotherapy for Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: gorenkova.l@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Ekaterina S. Nesterova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: nesterova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

**Tatyana N. Moiseeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical diagnostic Department for Hematology and Chemotherapy with a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: moiseeva.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

**Обухова Татьяна Никифоровна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Никulina Елена Евгеньевна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: nikulina.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

**Бидерман Белла Вениаминовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Двирнык Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

**Гальцева Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Клясова Галина Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: klyasova.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

**Галстян Геннадий Мартинович**, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galstyan.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Чабаяева Юлия Александровна**, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

**Tatyana N. Obukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Elena E. Nikulina**, Research associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: nikulina.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

**Bella V. Biderman**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the centralized clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

**Irina V. Galtseva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the laboratory of immunophenotyping of blood and bone marrow cells, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Galina A. Klyasova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Microbiology and Antimicrobial Therapy, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: klyasova.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

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

**Yulia A. Chabaeva**, Deputy Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

**Звонков Евгений Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Evgeny E. Zvonkov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.06.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**\* Corresponding author**

Received 05 Jun 2024

Accepted 14 Oct 2024

# ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Штыркова С.В.\* , Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Периаанальная инфекция (ПИ) при опухолевых заболеваниях системы крови (ОЗСК) характеризуется широким спектром возбудителей, разнообразием клинических проявлений и механизмов развития инфекционного процесса.

**Цель:** изучить патогенетические механизмы развития ПИ у больных ОЗСК и разработать тактику профилактики.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 132 больных ОЗСК, у которых была ПИ. Инфекционный процесс в параректальной клетчатке регистрировали на основании данных клинического осмотра или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Регистрировали также «входные ворота» инфекции и результаты микробиологических исследований.

**Результаты.** Выявлены два механизма развития ПИ, частота регистрации которых статистически достоверно отличалась в зависимости от наличия нейтропении ( $p < 0,0001$ , отношение шансов 24,42 95 % доверительный интервал 9,82–60,74). При ПИ в период нейтропении у 75 % больных инфицирование было обусловлено проникновением микроорганизмов через тканевые барьеры: анальные трещины были «входными воротами» инфекции в 62,9 %; язвы и эрозии кожи периаанальной области — в 12,1 %. Криптогландулярный механизм регистрировали у 66,7 % больных без нейтропении, он был представлен вовлечением крипт анального канала (28,6 %) или наличием параректальных свищей (38,1 %). Клинические проявления ПИ были ассоциированы с количеством лейкоцитов ( $p < 0,0001$ ) и механизмом инфицирования ( $p < 0,0001$ ). Медиана количества лейкоцитов у больных с абсцессами была больше, чем при инфильтратах и некрозах (соответственно,  $2,12 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,57 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,74 \times 10^9/\text{л}$ ). Основным источником инфицирования при формировании инфильтратов были анальные трещины (70,4 %), в то время как при абсцессах — крипты анального канала (39 %) и параректальные свищи (36 %). Возбудителями ПИ были *Escherichia coli* (43 %), *Klebsiella* spp. (15 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4 %), энтерококки (12,5 %). *P. aeruginosa* выделяли чаще при некрозах, чем при других клинических формах ПИ (22 % против 3–5 %,  $p = 0,0033$ ). Частота выявления других бактерий не зависела от клинических проявлений ПИ. ПИ явилась микробиологически доказанным источником сепсиса в 9,5 % случаев. Вероятность развития инфекций кровотока была максимальной на сроке 5 дней и была значимо выше у больных с нейтропенией (10 % против 2 %,  $p = 0,0044$ ).

**Заключение.** Механизмы инфицирования параректальной клетчатки необходимо учитывать при формировании стратегии профилактики ПИ.

**Ключевые слова:** острый парапроктит, периаанальная инфекция, абсцесс, острый лейкоз, нейтропения, опухоли системы крови

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Штыркова С.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н. Этиология, клинические проявления и профилактика периаанальной инфекции у больных опухолевыми заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):410–422. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-410-422>

# ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND PREVENTION OF PERIANAL INFECTION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Shtyrkova S.V.\* , Chabaeva Y.A., Kulikov S.M., Danishian K.I., Parovichnikova E.N.

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

## ABSTRACT

**Introduction.** Perianal infection (PI) in patients with hematological malignancies is characterized by a wide spectrum of pathogens and a variety of clinical manifestations and mechanisms of development of the infectious process.

**Aim:** to study the pathogenetic mechanisms of PI development in patients with hematological malignancies and to develop prevention tactics.

**Materials and methods.** The prospective study included 132 patients with hematological malignancies who had episodes of PI. The infectious process in the pararectal fiber was registered based on the data of clinical examination or magnetic resonance imaging. Sources of infection and microbiologic results were studied.

**Results:** Two main mechanisms of PI development were revealed, the frequency of which was statistically significantly different depending on the presence of neutropenia ( $p < 0.0001$ , odds ratio (OR) = 24.42 (confidence interval (CI) 95% [9.82–60.74]). In PI episodes that developed against the background of neutropenia, the predominant mechanism of infection was the penetration of microorganisms through broken tissue barriers (75 %): anal fissures were the entry gate of infection in 62.9 % of episodes; perianal ulcers and skin erosions — in 12.1 %. The alternative route of infection (cryptoglandular mechanism) was registered in the majority of patients without neutropenia (66.7 %) and was represented by the involvement of crypts of the anal canal (28.6 %) or the presence of pararectal fistulas (38.1 %). Clinical manifestations of PI were associated with leukocyte count ( $p < 0.0001$ ) and mechanism of infection ( $p < 0.0001$ ). The median leukocyte count in patients with abscesses ( $2.12 \times 10^9/L$ ) was statistically significantly higher than in infiltrates ( $0.57 \times 10^9/L$ ) and necrosis ( $0.74 \times 10^9/L$ ). The main source of infection in infiltrates was anal fissures (70.4 %), while in abscesses the main sources of infection were crypts of the anal canal (39 %) and pararectal fistulas (36 %). The main causative agents of PI were Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* (43 %), *Klebsiella* spp. (15 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4.4 %)), and *Enterococci* (12.5 %). *P. aeruginosa* was isolated more often in necrosis (22 %) than in other clinical forms of PI (3–5 %) ( $p = 0.0033$ ), while the frequency of detection of other bacteria was independent of the clinical manifestations of PI. PI was a microbiologically proven source of sepsis in 9.5 % of PI episodes. The probability of PI-associated bloodstream infections was highest at 5 days and was significantly higher in patients with neutropenia (10 % vs 2 %) ( $p = 0.0044$ ).

**Conclusion:** Different mechanisms of pararectal cell infection should be taken into account when forming a strategy for the prevention of PI.

**Keywords:** perianal abscess; perianal infection; abscess; leukemia; neutropenia; blood system tumors

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

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Shtyrkova S.V., Chabaeva Y.A., Kulikov S.M., Danishian K.I., Parovichnikova E.N. Etiology, clinical manifestations and prevention of perianal infection in patients with hematological malignancies. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):410–422 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-410-422>

## Введение

Частота перианальной инфекции (ПИ) у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК) коррелирует с интенсивностью цитостатического воздействия и составляет 9,2–33,3% [1, 2], в 20–33% случаев ПИ осложняется развитием сепсиса и может стать причиной развития септического шока [3, 4, 5]. В условиях иммуносупрессии ПИ характеризуется широким спектром возбудителей, разнообразием клинических проявлений и механизмов развития инфекционного процесса. Патогенез аноректального абсцесса (острого парапроктита), а также аноректальных свищей — это воспаление окологластокишечной клетчатки, обусловленное распространением инфекционного процесса из анальных крипт и анальных желез. Такой механизм развития инфекции называется криптоглангулярным и регистрируется у 90% больных в общей популяции [6–8]. Отсутствие нейтрофилов и нарушение защиты от инвазии микроорганизмов определяют возможность распространения бактериальной и грибковой флоры в ткани и кровотоки как со слизистой кишечника, так и через повреждения кожи анального канала и перианальной области [3, 9]. Формирующиеся при этом клинические формы воспаления разнообразны. К ПИ относят не только аноректальные абсцессы и свищи, но и воспалительные инфильтраты, некрозы кожи анального канала и перианальной области, поражение мягких тканей вследствие гематогенного распространения инфекции и др. [5, 10, 11]. Патогенез ПИ у больных ОЗСК малоизучен.

**Цель** настоящей работы — изучить патогенетические механизмы развития ПИ у больных ОЗСК и разработать тактику ее профилактики.

## Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование, проведенное в 2016–2020 гг., были включены все больные ОЗСК, у которых на любом этапе противоопухолевой терапии развилась ПИ. Критериями подтверждения ПИ служило наличие объективных признаков проникновения микроорганизмов в параректальную клетчатку и/или в кровоток. Инфекционный процесс в параректальной клетчатке регистрировали на основании данных клинического осмотра и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Выделяли следующие клинические формы ПИ: инфильтрат, абсцесс, некроз и параректальный свищ. Обострение заболеваний анального канала у больных с нейтропенией, сопровождавшееся лихорадкой и бактериемией (при отсутствии других причин), также расценивали как ПИ. Механизмы развития ПИ выделяли на основании анализа источников инфицирования («входных ворот» инфекции) и данных микробиологических исследований. При наличии источников инфицирова-

ния в виде дефекта кожи анального канала или перианальной области, вокруг которых формировалось воспаление, механизмом инфицирования считали проникновение микроорганизмов через нарушенные тканевые барьеры. При отсутствии видимых «входных ворот» инфекции регистрировали криптоглангулярный механизм инфицирования, то есть распространение инфекции из анальных крипт и анальных желез в параректальные клетчаточные пространства. Наличие криптогенных свищей прямой кишки расценивали и как самостоятельную форму хронической ПИ, и как причину рецидивирующих абсцессов.

Для выявления микрофлоры проводили микробиологическое исследование мазков со слизистой прямой кишки. При наличии свищей, язв, некрозов или ран выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого. Исследование выполняли при поступлении больного в стационар и повторяли при выявлении очага инфекции в перианальной области, а также при проведении антибактериальной терапии. У больных с нейтропенией ректальные мазки выполняли каждые 7–10 дней до восстановления гранулоцитопоза. При температуре тела 38 °С и выше исследовали гемокультуру. При рассмотрении ПИ как источника сепсиса учитывали наличие источника инфекции в перианальной области и видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови.

**Статистический анализ.** Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотного анализа, событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера. В качестве меры связи использовали отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна — Уитни, в ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей и проведении при необходимости нормализующих преобразований использовали также методы дисперсионного анализа. При анализе вероятности развития инфекции кровотока время до целевого события рассчитывали как длительность временного промежутка от даты диагностики ПИ до даты диагностики инфекции кровотока. Больные, у которых не возникло инфекции кровотока, были цензурированы на сроке 90 дней после диагностики ПИ. Для оценки распределений использовали метод Каплана — Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест.

## Результаты

Всего изучено 158 эпизодов ПИ у 132 больных. Мужчин было 64 (48,5%), женщин — 68 (51,5%). Медиана возраста составила 40 лет (разброс 17–77 лет). Наибольшее число в исследовании было больных острыми лейкозами и неходжкинскими лимфомами (табл. 1).

ПИ развилась в период проведения химиотерапии у 64,5% больных, после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — у 8,3% больных, после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — у 12,1% больных. Доля больных, у которых была достигнута полная ремиссии ОЗСК на момент развития ПИ, составила 53,8% (табл. 1).

В состоянии нейтропении развились 116 (73,4%) из 158 эпизодов ПИ. Частота выявления источников инфицирования статистически значимо отличалась в зависимости от наличия нейтропении ( $p < 0,0001$ , ОШ = 24,42 (95% ДИ 9,82–60,74)) (табл. 2). У больных с нейтропенией преобладал механизм инфицирования, связанный с проникновением микроорганизмов через повреждения кожи перианальной области или анального канала (75% случаев) (рис. 1 а, б). Основным источником инфицирования больных с нейтропенией являлись анальные трещины. Частота эпизодов ПИ, ассоциированных с инфицированием анальных трещин, при нейтропении была значимо выше, чем у больных без нейтропении (соответственно 62,9 и 24%,  $p < 0,0001$ ). В остальных эпизодах «входными воротами» инфекции были язвы и эрозии кожи перианальной области (в 12,1%), свищи прямой кишки (в 12,9%), в 3 случаях отмечено инфицирование ран после ранее перенесенных оперативных вмешательств на анальном канале.

У больных без нейтропении ПИ чаще развивалась по криптогландулярному механизму (66,7%). Криптогландулярный механизм инфицирования был представлен вовлечением крипт анального канала при первичных и наличием параректальных свищей при повторных эпизодах (в 28,6 и 38,1% соответственно) (рис. 2).

Частота регистрации клинических форм ПИ значимо отличалась у больных в состоянии нейтропении и больных без нейтропении ( $p < 0,0001$ ). Инфильтраты при ПИ у больных с нейтропенией встречались в 73,3%, а без нейтропении — в 30,9%; абсцессы при нейтропении, соответственно, в 10,3 и в 50%. У 8,2% больных воспаление параректальных тканей отсутствовало, а признаками ПИ были только наличие источника инфицирования в сочетании лихорадкой и/или инфекцией кровотока, при которой не было других причин.

Показателем, ассоциированным с нейтропенией, была частота инфекции кровотока ( $p = 0,0086$ , ОШ = 9,23, 95% ДИ [1,19–71,61]). Инфекция кровотока

**Таблица 1.** Характеристика больных с перианальной инфекцией  
**Table 1.** Characteristics of patients with perianal infection

Показатель Parameter	Число больных (всего = 132) n (%) Patient number (total = 132), n (%)
<b>Пол/Gender</b>	
Мужской/Male	64 (48,5)
Женский/Female	68 (51,5)
<b>Возраст/Age</b>	
<40 лет/years	66 (50)
≥40 лет/years	66 (50)
<b>Диагноз/Diagnosis</b>	
ОМЛ/AML	55 (41,7)
ОЛЛ/ALL	18 (13,6)
НХЛ/NHL	26 (19,7)
ЛХ/HL	10 (7,6)
ММ/MM	9 (6,8)
АА/AA	9 (6,8)
Другие*/Others *	5 (3,8)
<b>Ремиссия/Remission</b>	71 (53,8)
<b>Вне ремиссии/Without Remission</b>	61 (46,2)
<b>Этапы лечения острых лейкозов</b> Acute leukemia treatment stage:	
Индукция ремиссии/Remission induction	21 (15,8)
Терапия рецидивов/Relapse therapy	4 (3,0)
Консолидация/Consolidation	23 (17,4)
Поддерживающая терапия Maintenance therapy	6 (4,5)
<b>Лечение НХЛ/NHL treatment</b>	19 (14,4)
<b>Лечение ЛХ/HL treatment</b>	10 (7,6)
<b>Лечение других заболеваний</b> Chemotherapy of the other diseases	2 (1,5)
<b>Алло-ТГСК/Allo-HSCT</b>	16 (12,1)
<b>Ауто-ТГСК/Auto-HSCT</b>	11 (8,3)
<b>Вне ХТ/Without chemotherapy</b>	20 (15,1)

Примечания: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, НХЛ — неходжкинская лимфома, ЛХ — лимфома Ходжкина, ММ — множественная миелома, АА — апластическая анемия; \* другие — 2 больных хронический миелоидным лейкозом, 1 больной хроническим лимфолейкозом, 2 больных волосатоклеточным лейкозом; алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Notes: AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphoblastic leukemia, NHL — Non-Hodgkin lymphoma, HL — Hodgkin lymphoma, MM — Multiple myeloma, AA — Aplastic anemia; \* Others: chronic myeloid leukemia (n = 2), chronic lymphocytic leukemia (n = 1), hairy cell leukemia n = 2; Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

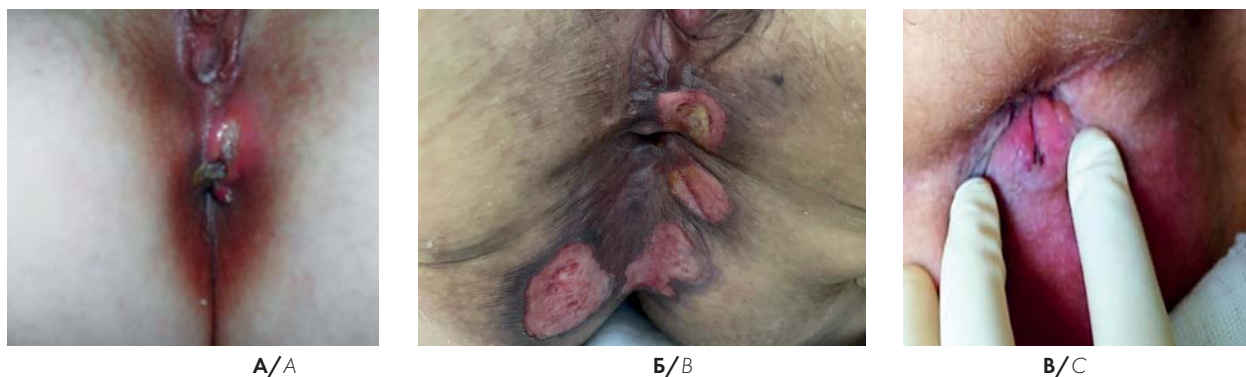
при ПИ и у больных в состоянии нейтропении была выявлена в 23,3% случаев, при этом в 11,2% наблюдений микробиологически доказанным источником бактериемии была ПИ. При отсутствии нейтропении частота инфекций кровотока составила 2% (табл. 2).

**Таблица 2.** Частота регистрации различных клинических форм ПИ  
**Table 2.** Frequency of registration of clinical forms of PI

Показатель Indicator	Всего эпизодов ПИ Total episodes of PI n = 158	Нейтрофилы >0,5×10 <sup>9</sup> /л, всего 42 больных, n (%) Neutrophils >0.5×10 <sup>9</sup> /L (total 42 patients), n (%)	Нейтрофилы ≤0,5×10 <sup>9</sup> /л, всего 116 больных, n (%) Neutrophils ≤0.5×10 <sup>9</sup> /L (total 116 patients), n (%)	P
<b>Источники инфицирования параректальной клетчатки:</b> Sources of infection:				
<b>Анальные трещины</b> Anal fissures	83 (52,5)	10 (23,8)	73 (62,9)	<0,0001
<b>Язвы кожи анального канала и перианальной области</b> Skin ulcers of the anal canal and perianal area	18 (11,4)	4 (9,5)	14 (12,1)	
<b>Свищ прямой кишки</b> Rectal fistula	31 (19,6)	16 (38,1)	15 (12,9)	
<b>Крипты и железы анального канала</b> Crypts and glands of the anal canal	21 (13,3)	12 (28,6)	9 (7,8)	
<b>Прочие*/Others*</b>	5 (3,2)	0	5 (4,3)	
<b>Клинические формы ПИ:</b> Clinical forms of PI:				
<b>Инфильтрат/Infiltrate</b>	98 (62,0)	13 (30,9)	85 (73,3)	<0,0001
<b>Абсцесс/Abscess</b>	33 (20,9)	21 (50)	12 (10,3)	
<b>Некроз/Necrosis</b>	14 (8,9)	4 (9,5)	10 (8,6)	
<b>Другие признаки ПИ/Other signs of PI</b>	13 (8,2)	4 (9,5)	9 (7,7)	
<b>Инфекция кровотока с ПИ</b> Bloodstream infections with PI	15 (9,5)	1 (2)	14 (11,2)	0,0086

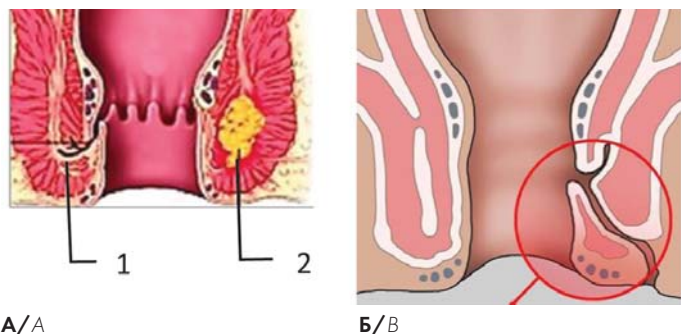
Примечания: \* послеоперационные раны, перфорации стенки прямой кишки.

Notes: \* postoperative wounds, perforations of the rectal wall.



**Рисунок 1.** Источники инфицирования параректальной клетчатки у онкогематологических больных — повреждения кожи анального канала и перианальной области: А, Б — язвы кожи перианальной области; В — анальная трещина

**Figure 1.** Sources of pararectal tissue infection in oncohematologic patients — anal canal and perianal skin lesions: A, B — perianal skin ulcers; C — anal fissure



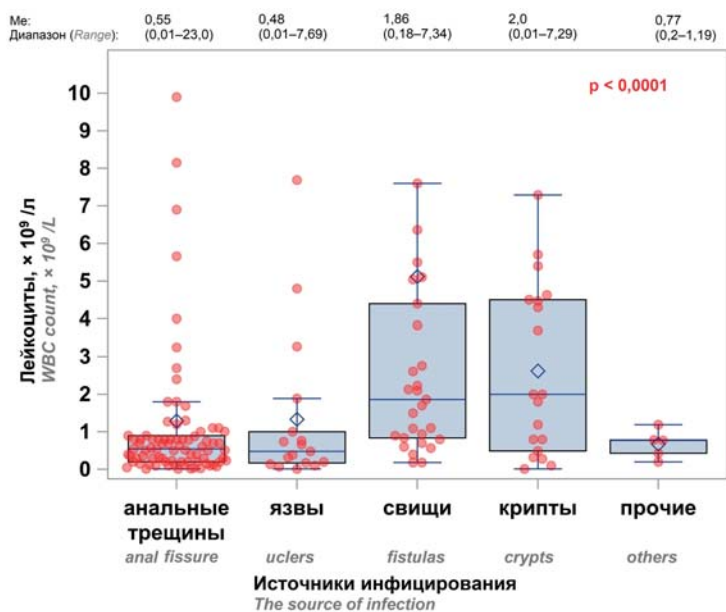
**Рисунок 2.** Криптогланулярный механизм развития параректального абсцесса:

А — криптогенный параректальный абсцесс; Б — криптогенный параректальный свищ

**Figure 2.** Cryptoglandular mechanism of pararectal abscess development: A — cryptogenic pararectal abscess; B — cryptogenic pararectal fistula

Установлено, что медиана количества лейкоцитов в случаях, когда источником инфицирования являлись анальные трещины и язвы, была достоверно меньше, чем когда источником инфицирования были свищи и крипты (соответственно, 0,55×10<sup>9</sup>/л, 95 % ДИ [0,40–0,75] и 0,48×10<sup>9</sup>/л, 95 % ДИ [0,17–1,00] против 1,86×10<sup>9</sup>/л, 95 % ДИ [0,94–3,83] и 2,0×10<sup>9</sup>/л, 95 % ДИ [0,80–4,50], *p* < 0,0001) (рис. 3). Количество лейкоцитов при абсцессах (медиана 2,12×10<sup>9</sup>/л, 95 % ДИ [1,30–4,50]) было статистически достоверно выше, чем при других клинических проявлениях ПИ (*p* < 0,0001) (рис. 4). При этом в ряде случаев абсцессы развивались у больных с выраженной нейтропенией (количество лейко-





**Рисунок 3.** Распределение количества лейкоцитов при различных источниках инфицирования параректальной клетчатки. Прочие — послеоперационные раны, перфорации стенки прямой кишки

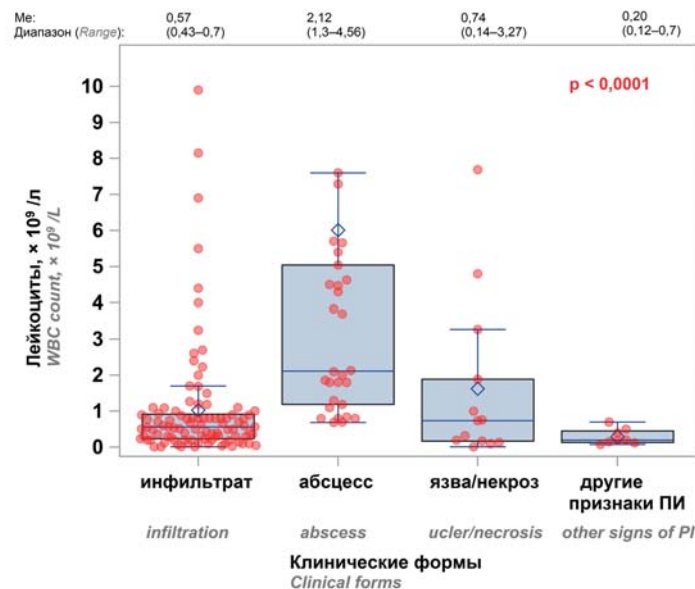
**Figure 3.** Distribution of leukocyte counts at different sources of pararectal infection. Others — postoperative wounds, perforation of rectum

цитов  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ), что свидетельствует о возможности формирования абсцессов при лейкопении. Медианы количества лейкоцитов у больных с инфильтратами ( $0,57 \times 10^9/\text{л}$ ) и некрозами ( $0,74 \times 10^9/\text{л}$ ) соответствовали нейтропении тяжелой степени. Наименьшие значения этого показателя отмечены у больных без местных признаков воспаления ( $0,20 \times 10^9/\text{л}$ ; диапазон  $0,08-0,70 \times 10^9/\text{л}$ ).

Клинические проявления ПИ были ассоциированы не только с количеством лейкоцитов, но и с источником инфицирования. При инфильтратах основным источником инфицирования в 70,4% случаев являлись анальные трещины, в то время как при абсцессах — крипты анального канала (39%) и параректальные свищи (36%) (рис. 5).

При микробиологических исследованиях ( $n = 101$ ) было выделено 160 патогенов (табл. 3). Микробиологические исследования были выполнены у 68 (69%) из 98 больных с инфильтратами, у 15 (45%) из 33 больных с абсцессами, у 10 (71%) из 14 больных с язвами/некрозами и у 8 (62%) из 13 больных с другими признаками ПИ ( $p = 0,09$ ). При анализе частот встречаемости различных патогенов в крови и прямой кишке были выявлены статистически достоверные отличия ( $p = 0,0002$ ) (табл. 3).

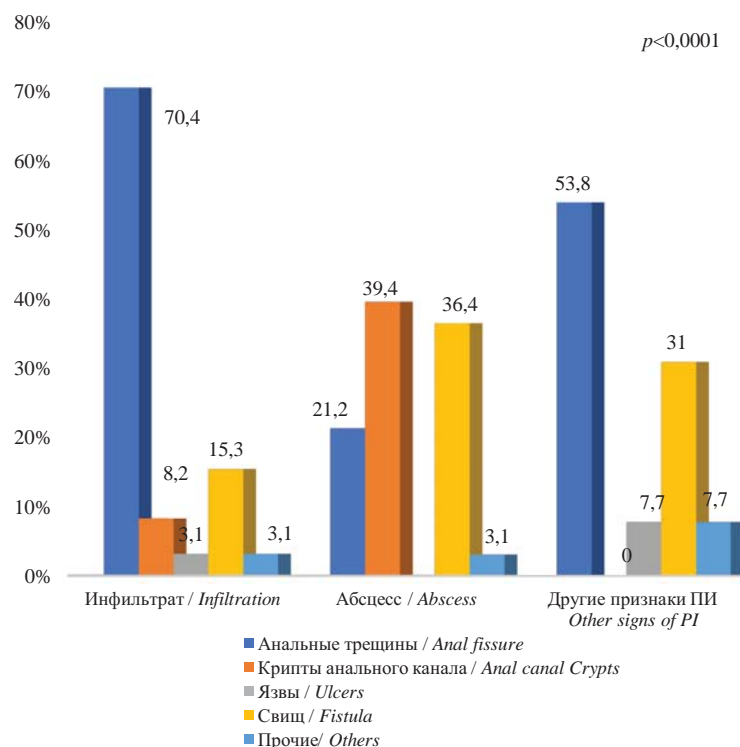
Возбудителями ПИ были ассоциации микроорганизмов. Чаще выделяли грамотрицательные бактерии (72,50%): *Escherichia coli* (43,13%), *Klebsiella* spp. (15,00%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,40%), а также грамположительные бактерии (*Enterococcus* spp. в 12,50% случаев) и грибы рода *Candida* (13,75%). Колонизация слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией



**Рисунок 4.** Распределение количества лейкоцитов при различных формах перианальной инфекции. Другие признаки — наличие источника инфицирования без признаков воспаления окружающих тканей, но в сочетании с лихорадкой или инфекцией кровотока и отсутствием других очагов инфекции

**Figure 4.** Distribution of leukocyte counts in different forms of perianal infection. Other signs of PI are the presence of a source of infection, without signs of inflammation of the surrounding tissues, but in combination with fever or infection of the bloodstream and the absence of other foci of infection

$\beta$ -лактамаз расширенного спектра составила 28%, ванкомицин-устойчивыми штаммами *Enterococcus faecium* — 10%. Гемокультуры были выделены в 28 (17,7%) эпизодах ПИ, из них в 15 (9,5%) наблюдениях отмечено видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови. В этом случае выделенные микроорганизмы были представлены *E. coli*



**Рисунок 5.** Источники инфицирования и клинические формы ПИ

**Figure 5.** Sources of infection and clinical forms of PI

**Таблица 3.** Патогены, выделенные при диагностике ПИ из прямой кишки и крови  
**Table 3.** Pathogens isolated from rectum and blood

Патогены Pathogens	Откуда выделены Isolated from		Прямая кишка и кровь одновременно Rectum and blood (n=15), n (%)
	Прямая кишка /Rectum (n = 160,) n (%)	Кровь/Blood (n = 28), n (%)	
<b>Грамотрицательные бактерии</b> Gram-negative bacteria	116 (72,5)	21 (75)	15 (100)
<b>Семейство / Enterobacterales</b>	107 (66,88)	16 (57,14)	12 (80,00)
<b>Escherichia coli</b>	69 (43,13)	10 (35,71)	8 (53,33)
<b>Из них с продукцией БЛРС</b> Of them with ESBL production	38 (23,75)	4 (14,29)	3 (20,00)
<b>Klebsiella spp.</b>	24 (15,00)	6 (21,43)	4 (26,67)
<b>Из них с продукцией БЛРС</b> Of them with ESBL production	18 (11,25)	4 (14,29)	3 (20,00)
<b>Enterobacter spp.</b>	9 (5,63)		
<b>Из них с продукцией БЛРС</b> Of them with ESBL production	5 (3,13) 5 (3,13)		
<b>Proteus spp.</b>	1 (0,6)		
<b>Неферментирующие бактерии</b> Non-fermenting bacteria	7 (4,37)	5 (17,86)	3 (20,00)
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>			
<b>Stenotrophomonas maltophilia</b>	2 (1,25)		
<b>Грамположительные бактерии</b> Gram-positive bacteria	22 (13,75)	7 (25)	
<b>Enterococcus spp.</b>	20 (12,50)	2 (7,14)	
<b>Из них ванкомицин-устойчивые</b> Of them Vancomycin-resistant	16 (10,00)		
<b>Грибы/Fungus</b>			
<b>Candida spp.</b>	22 (13,75)		
<b>Прочие/Others</b>	2 (1,25)	5 (17,86)	

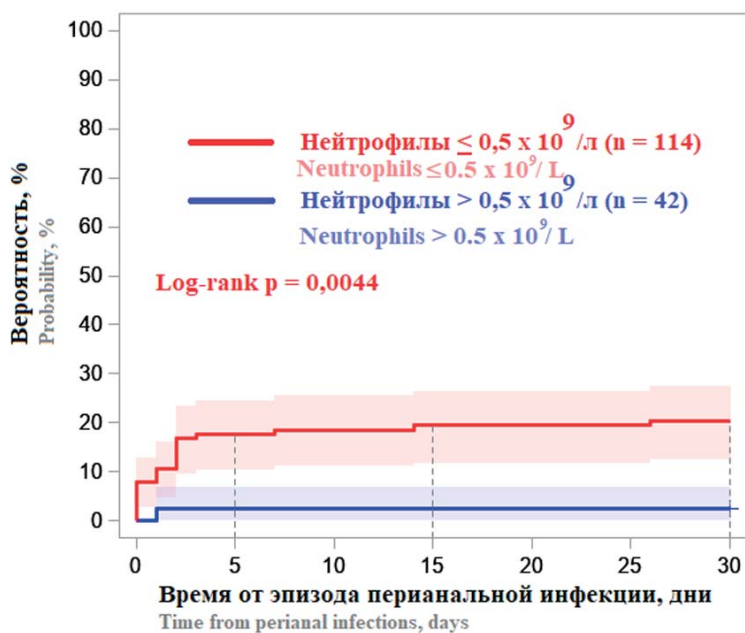
в 53,33% случаев, *Klebsiella spp.* в 26,67%, *P. aeruginosa* в 20,00%. Одновременное выделение микроорганизмов из кровотока и регистрация очагов инфекции в перианальной области отмечены в 5 наблюдениях, в одном из которых бактериемия (*P. aeruginosa*) предшествовала формированию очагов в перианальной области.

Вероятность развития инфекции кровотока при диагностике ПИ зависела от наличия нейтропении. Вероятность развития инфекции кровотока при ПИ у больных с нейтропенией составила 18% на сроке 5 дней и 20% при сроке наблюдения 30 дней от даты диагностики ПИ. Частота развития инфекции кровотока у больных без нейтропении составила 2% ( $p = 0,0044$ ) (рис. 6). При этом частота регистрация гемокультур, соответствовавших и отличавшихся от возбудителей, выделенных из очага ПИ, была примерно одинаковой на протяжении всего периода наблюдения (рис. 7). Вероятность развития инфекций кровотока, ассоциированных с ПИ при нейтропении, составила 10% на сроке 5 дней от даты диагностики ПИ и далее существенно не менялась. Возрастание вероятности развития инфекций кровотока после этого срока было связано только с регистрацией гемокультур, отличавшихся от возбудителей, выделенных из очага ПИ.

При анализе частоты выделения различных микроорганизмов в зависимости от клинических проявлений инфекции обнаружены достоверные отличия в частоте выявления *P. aeruginosa* (рис. 8). При некрозах и формировании язв штаммы *P. aeruginosa* были выделены существенно чаще (в 28%), чем при других клинических формах ПИ (3–5%) ( $p = 0,0033$ ). Различий в частоте встречаемости других бактерий в зависимости от клинической формы ПИ не было обнаружено ( $p = 0,16$ ).

## Обсуждение

Инфекция мягких тканей перианальной области относится к наиболее частым проявлениям клинически доказанных инфекций у больных ОЗСК [12]. У этой категории больных такие признаки, как гипертермия, изменения лабораторных показателей, часто зависят от активности опухолевого процесса, применения глюкокортикостероидных гормонов и цитостатиков и могут быть малоинформативны. Оценка местного статуса является основным и часто единственным критерием как для установления диагноза, так и для последующего мониторинга инфекционного процесса. В то же время проявления инфекции мягких тканей могут быть скудными, атипичными и в значительной



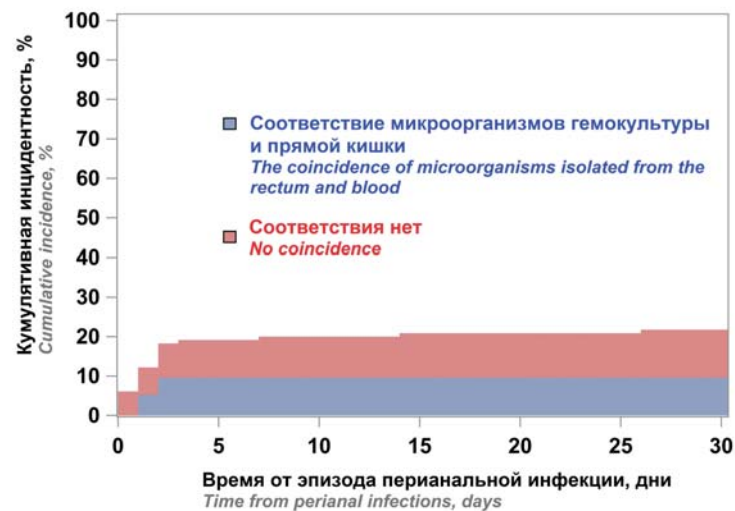
**Рисунок 6.** Вероятность возникновения инфекций кровотока при периаанальной инфекции в зависимости от наличия нейтропении

**Figure 6.** Probability of bloodstream infections in perianal infection according to the presence of neutropenia

мере отличаться от таковых у иммунокомпетентных больных. В этой связи важно определить как спектр проявлений ПИ, так и возможные «входные ворота» инфекции.

При криптоглангулярном механизме формирования параректальных абсцессов является результатом инфицирования анальных желез. «Входными воротами» инфекции в этом случае служат крипты анального канала, в которые открываются протоки анальных желез или криптогенные параректальных свищи (при повторных эпизодах). Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, развитие ПИ, обусловленное криптоглангулярным механизмом, не зависит от наличия нейтропении (медиана количества лейкоцитов  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ). В то же время количество лейкоцитов у больных с этим механизмом инфицирования варьировало от  $0,01 \times 10^9/\text{л}$  до  $7,29 \times 10^9/\text{л}$ . Следовательно, реализация этого пути развития ПИ возможна как при тяжелой нейтропении, так и при нормальном количестве лейкоцитов.

Второй механизм связан с проникновением инфекции через нарушенные тканевые барьеры. Медиана количества лейкоцитов при таком механизме инфицирования составила  $0,48 \times 10^9/\text{л}$ , что значительно меньше, чем при криптоглангулярном, такой тип инфицирования характерен для больных с нейтропенией. Частота регистрации инфекционных эпизодов, ассоциированных с проникновением микроорганизмов через нарушенные тканевые барьеры, у больных с нейтропенией достигала 75% по сравнению с 26,2% у больных без нейтропении ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, роль этого механизма существенно возрастала в период нейтропении, и именно возможность проникновения

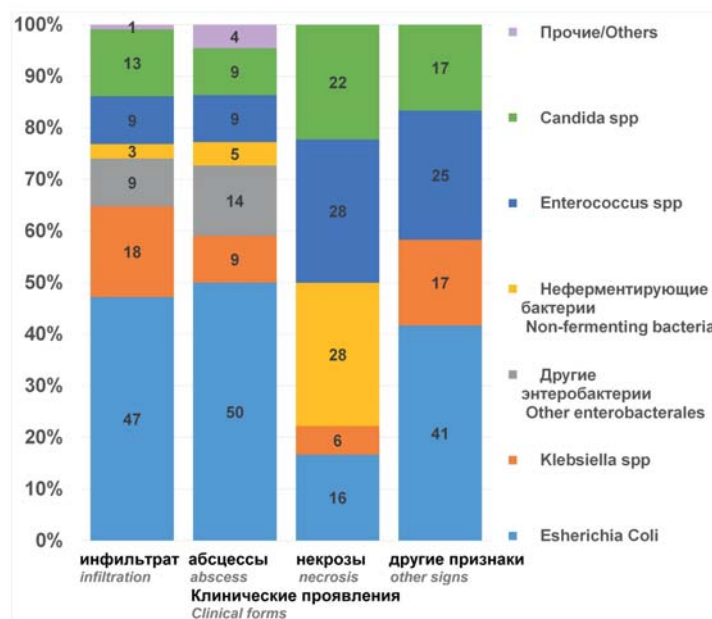


**Рисунок 7.** Кумулятивная инцидентность и соответствие микроорганизмов гемокультур и прямой кишки у больных с ПИ в состоянии нейтропении

**Figure 7.** Cumulative incidence and coincidence of pathogens from rectum and blood in patients with perianal infection and neutropenia

микроорганизмов через нарушенные тканевые барьеры служила причиной увеличения частоты ПИ в этот период. Механизмы инфицирования, а также количество лейкоцитов были наиболее значимыми факторами, определявшими формирование тех или иных клинических форм ПИ.

Формирование абсцессов было характерно для больных без нейтропении (медиана  $2,12 \times 10^9/\text{л}$ ). Частота регистрации этой формы ПИ у больных без нейтропении составила 50%, в то время как при нейтропении — 10,3%. Формирование абсцессов в большинстве случаев было результатом реализации криптоглангу-



**Рисунок 8.** Микроорганизмы, выделенные при диагностике различных форм ПИ

**Figure 8.** Microorganisms isolated in the diagnosis of different forms of PI

лярного механизма инфицирования: в 36,4% — распространением инфекции из анальных крипт и анальных желез; в 39,4% — криптогенных параректальных свищей. Диапазон количества лейкоцитов при абсцессах ( $(0,7-23,0) \times 10^9/\text{л}$ ) свидетельствует о возможном образовании полостей в параректальной клетчатке у больных с нейтропенией. Полученные данные соответствуют результатам исследований С. Ashkar с соавт. [13] и J. S. Cohen и соавт. [14], которые также описали формирование абсцессов при количестве лейкоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Самой частой клинической формой ПИ у больных с нейтропенией были воспалительные инфильтраты (73,3%). Медианы количества лейкоцитов при формировании инфильтратов и некрозов ( $0,54 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,74 \times 10^9/\text{л}$  соответственно) были значительно ниже, чем при абсцессах. Формирование воспалительных инфильтратов было результатом инфицирования дефектов перианальной кожи или анодермы. В 70% случаев источником инфицирования при формировании инфильтратов были анальные трещины.

При анализе результатов исследования спектра микроорганизмов, выделенных в момент развития ПИ из прямой кишки и локусов поражения, установлено, что в структуре возбудителей ПИ ведущую позицию занимали грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Klebsiella* spp.) и энтерококки. Преобладание грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей отличает ПИ от других видов инфекций кожи и мягких тканей, для которых наиболее распространенными возбудителями являются стрептококки или стафилококки. При исследовании спектра возбудителей как возможного фактора, оказывающего влияние на клинические проявления ПИ, было установлено, что частота детекции энтеробактерий не зависела от клинических проявлений ПИ, в то время как *P. aeruginosa* выделялась существенно чаще при некрозах (28% случаев), чем при других клинических формах ПИ (3–5%) ( $p = 0,0033$ ). По данным литературы, некрозы кожи (гангренозная эктима) и мягких тканей, вызванные *P. aeruginosa*, часто локализуются в аногенитальной области и развиваются у иммунокомпрометированных больных, включая больных ОЗСК, в том числе макроглобулинемию Вальденстрема, синдром Фелти, хронический лимфолейкоз, апластическую анемию, миелофиброз, а также СПИД [15–19].

Помимо описанных выше механизмов, формирование инфекционных очагов в мягких тканях у больных с нейтропенией возможно гематогенным путем. По данным литературы [15, 20], развитие некрозов, вызванных *P. aeruginosa*, может представлять собой как локализованную инфекцию кожи, так и проникновение бактерий в мягкие ткани гематогенным путем. Внедрение бактерий в среднюю и адвентициальную оболочку стенок кровеносных сосудов вызывает васкулит. Развивающийся в дальнейшем некроз может

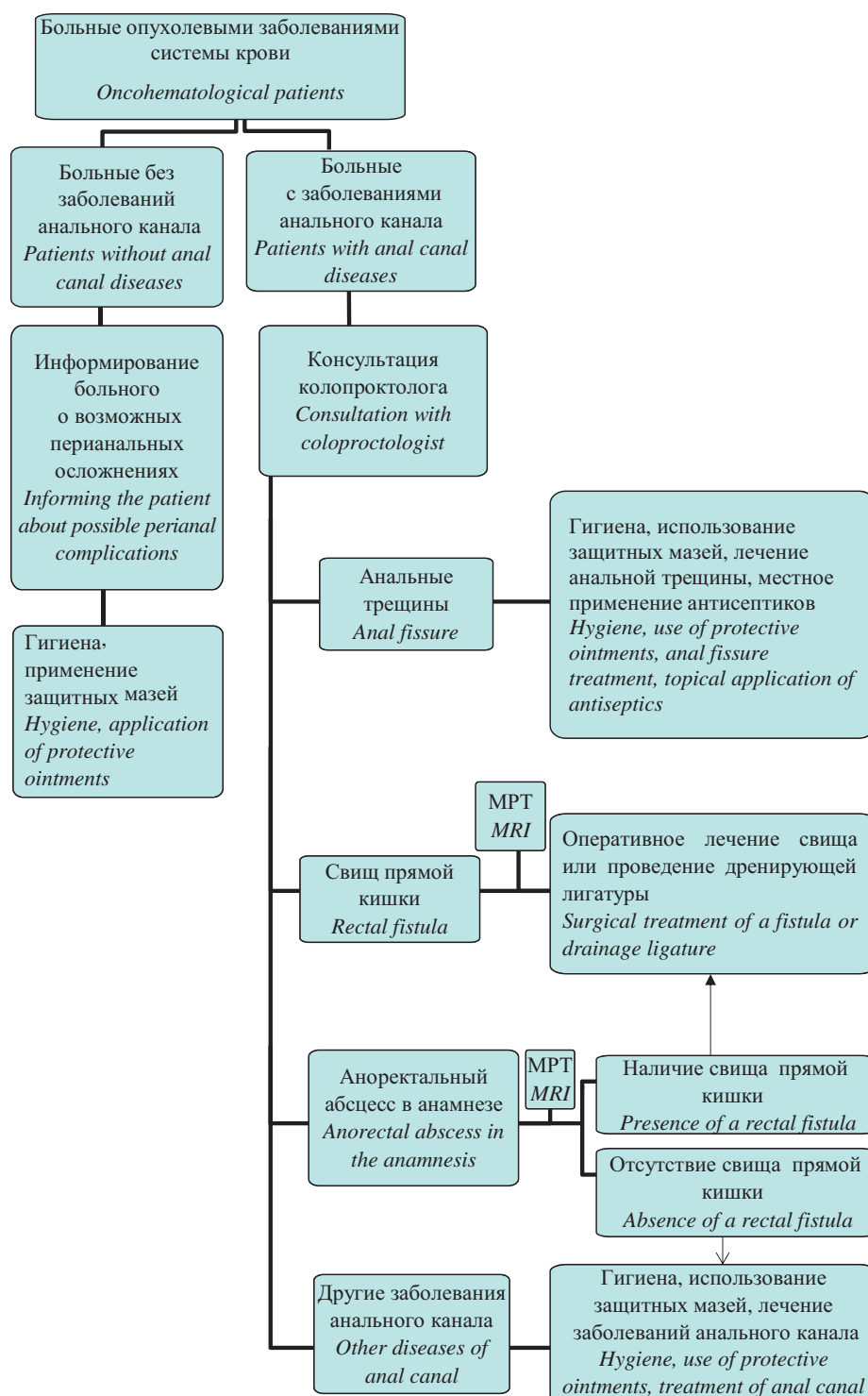
прогрессировать и стать угрожающим жизни состоянием [15]. Гематогенный механизм развития некрозов, вызванных *P. aeruginosa*, был подтвержден при проведении 12-летнего исследования в клинике Мейо (США). Исследователи выявили 8 случаев и обнаружили, что у каждого из этих больных было гематологическое заболевание, или они получали иммуносупрессивную терапию [20].

Развитие инфекции кровотока было ассоциировано с нейтропенией ( $p = 0,0086$ ). У больных ОЗСК и нейтропенией возможно наличие одновременно разных возбудителей и нескольких локусов инфекции [12, 21]. Положительные гемокультуры были получены в 17,7% эпизодов. Однако соответствие видов микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови, указывавших на ПИ как источник инфекции кровотока, было отмечено в 9,5%. Возбудителями инфекций кровотока в этих случаях были грамотрицательные бактерии: *E. coli* в 53,3% случаев, *Klebsiella* spp. в 26,7%, *P. aeruginosa* в 20%. Для больных с нейтропенией характерно стремительное развитие инфекций кровотока, в то время как местные признаки инфекции могут быть не выражены, развиваться отсрочено [9]. Инфекцию кровотока часто выявляли одновременно или даже раньше местного очага инфекции. Максимальная вероятность развития инфекции кровотока, ассоциированной с ПИ, была отмечена на сроке 5 дней после регистрации эпизода ПИ и составила 10% для больных с нейтропенией и 2% у больных без нейтропении.

Исследование механизмов развития ПИ и условий их реализации позволяет выделить группы риска развития ПИ и определить тактику профилактики (рис. 9). Риск инфицирования дефектов кожи анального канала или перианальной области существует у всех иммунокомпрометированных больных. Поражение слизистой толстой кишки и кожи анального канала может быть вызвано применением противоопухолевых препаратов [10]. Причиной появления заболеваний прямой кишки или усугубления их течения у больных, имевших проктологическую патологию до начала химиотерапии, часто служит диарея или запор [22]. Формирование перианальных язв может быть следствием мацерации кожи, активации оппортунистических вирусных инфекций (вирус герпеса I или II, цитомегаловирусная инфекция) или лучевого повреждения [3]. Частота ПИ выше у больных аноректальными заболеваниями и составляет 73,7% по сравнению с 33,3% при отсутствии этого фактора [2]. На основании данных, полученных в настоящем исследовании, основным источником инфицирования параректальной клетчатки у онкогематологических больных служили анальные трещины (63%). Оперативное лечение трещин анального канала с целью профилактики ПИ не имеет преимуществ перед консервативным из-за рецидивов воспаления, связанных с инфицированием послеоперационных

ран [23]. Для этой категории больных существенное значение в предотвращении ПИ и ее рецидивов имеет гигиена и санация кожи перианальной области. В исследовании Q. Jiang и соавт. было показано уменьшение частоты ПИ у больных в состоянии агранулоцитоза с 17,20 до 5,25% при использовании раствора перманганата калия для обработки промежности [24]. В других исследованиях показана эффективность санации кожи растворами, содержащими повидон йод, экстракты растений [25, 26].

При криптогенных абсцессах и свищах прямой кишки хирургическое устранение источника инфицирования имеет принципиальное значение для профилактики ПИ. В исследовании H. Chang и соавт. [11] показано, что у больных с предшествующим перианальным абсцессом отмечалось 10-кратное повышение риска формирования в последующем абсцесса при продолжении программной противоопухолевой терапии, а хирургическое лечение параректальных свищей, выполненное перед началом противоопухоле-



**Рисунок 9.** Профилактика перианальной инфекции у онкогематологических больных  
**Figure 9.** Prevention of perianal infection in oncohematological patients

вого лечения или в межкурсовых интервалах, позволяло избежать повторных эпизодов ПИ.

Таким образом, основными возбудителями ПИ у больных ОЗСК были грамотрицательные бактерии (*E. coli* (43%), *Klebsiella* spp. (15%), *P. aeruginosa* (4,4%)), а также энтерококки (12,5%). Настоящее исследование показало, что наличие нейтропении определяет преобладающие механизмы инфицирования, вариант клинической формы ПИ, а также вероятность развития инфекции кровотока. В период нейтропении к классическому криптогландулярному механизму

формирования острого парапроктита присоединяется проникновение микроорганизмов в мягкие ткани через нарушенные тканевые барьеры и гематогенным путем. Ведущую роль в увеличении частоты ПИ у больных ОЗСК в период нейтропении играет проникновение микроорганизмов через нарушенные тканевые барьеры, являясь причиной 75% эпизодов ПИ у этой категории больных. Различные механизмы инфицирования параректальной клетчатки необходимо учитывать при формировании стратегии профилактики ПИ.

## Литература

1. Orhan B., Özkalemkaş F., Özkocaman V., et al. The role of white blood cell count in perianal pathologies: a retrospective analysis of hematologic malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022; 14(1): e2022051. DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
2. Solmaz S., Korur A., Gereklıođlu Ç., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1): e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
3. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р. и др. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колопроктология.* 2020; 19(4): 10–31. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31.
4. Галстян Г.М., Будянский В.М., Городецкий В.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластозами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология.* 1996; 1: 18–24.
5. Loureiro R.V., Borges V.P., Tomé A.L. et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(7): 722–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001133
6. Острый парапроктит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024; [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185_3)
7. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(6): 425–32. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
8. Gosselink M.P., van Onkelen R.S., Schouten W.R. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1041–3. DOI: 10.1111/codi.13161.
9. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54.
10. Chen C.Y., Cheng A., Huang S.Y., et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Perianal Infections in Adult Patients with Acute Leukemia. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60624. DOI: 10.1371/journal.pone.0060624.
11. Chang H., Kuo M.C., Tang T.C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2017; 138(1): 10–3. DOI: 10.1159/000475589.
12. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1): 9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15.
13. Ashkar C., Britto M., Carne P., et al. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery. *ANZ J Surg.* 2020; 90(9): 1642–6. DOI: 10.1111/ans.15744.

## References

1. Orhan B., Özkalemkaş F., Özkocaman V., et al. The role of white blood cell count in perianal pathologies: a retrospective analysis of hematologic malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022; 14(1): e2022051. DOI: 10.4084/MJHID.2022.051.
2. Solmaz S., Korur A., Gereklıođlu Ç., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1): e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
3. Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Karagyulyan S.R., et al. Perianal infectious complications in patients with granulocytopenia and haematological malignancies. *Koloproktologia.* 2020; 19(4): 10–31 (In Russian). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31.
4. Galstyan G.M., Budyansky V.M., Gorodetsky V.M. Course and prognosis of septic shock in patients with hematological malignancies and aplastic anemia able agranulocytosis. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1996; 1: 18–24 (In Russian).
5. Loureiro R.V., Borges V.P., Tomé A.L. et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(7): 722–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001133.
6. Acute paraproctitis. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024; [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/185_3) (In Russian).
7. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(6): 425–32. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
8. Gosselink M.P., van Onkelen R.S., Schouten W.R. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis.* 2015; 17(12): 1041–3. DOI: 10.1111/codi.13161.
9. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system diseases. Ed. Savchenko V.G. Moscow: Praktika; 2012. P. 827–54 (In Russian).
10. Chen C.Y., Cheng A., Huang S.Y., et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Perianal Infections in Adult Patients with Acute Leukemia. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60624. DOI: 10.1371/journal.pone.0060624.
11. Chang H., Kuo M.C., Tang T.C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2017; 138(1): 10–3. DOI: 10.1159/000475589.
12. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2017; 62(1): 9–15 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15.
13. Ashkar C., Britto M., Carne P., et al. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery. *ANZ J Surg.* 2020; 90(9): 1642–6. DOI: 10.1111/ans.15744.

14. Cohen J.S., Paz I.B., O'Donnell M.R., Ellenhorn J.D. Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(9): 981–5 DOI: 10.1007/BF02054685.
15. Wu D.C., Chan W.W., Metelitsa A.I., et al. Pseudomonas Skin Infection. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12(3): 157–69. DOI: 10.2165/11539770-000000000-00000.
16. Chun W.H., Kim Y.K., Kim L.S., et al. Ecthyma gangrenosum associated with aplastic anemia. *J Korean Med Sci*. 1996; 11(1): 64–7. DOI: 10.3346/jkms.1996.11.1.64.
17. Singh T.N., Devi K.M., Devi K.S. Ecthyma gangrenosum: a rare cutaneous manifestation caused by pseudomonas aeruginosa without bacteraemia in a leukaemic patient—a case report. *Indian J Med Microbiol*. 2005; 23(4): 262–3.
18. Song W.K., Kim Y.C., Park H.J., Cinn Y.W. Ecthyma gangrenosum without bacteraemia in a leukaemic patient. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26(5): 395–7. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00843.x.
19. West S.K., Joseph A., Foss A.J. Pseudomonas aeruginosa eyelid necrosis associated with Felty syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(4): 313–4. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31817dd535.
20. Greene S.L., Su W.P., Muller S.A. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11(5 Pt 1): 781–7. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80453-3.
21. Клясова Г.А., Штыркова С.В. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями. В кн.: Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой и Г.М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С 69–97.
22. Wang Y., Luo Y., Leng Y., et al. Construction and validation of a risk prediction model for perianal infection in patients with haematological malignancies during chemotherapy: a prospective study in a tertiary hospital in China. *BMJ Open*. 2023; 13(8): e074196. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074196.
23. Штыркова С.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М. и др. Факторы риска развития рецидивов перианальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024; 17(2): 204–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212.
24. Jiang Q., Zhang D., Majaw J., et al. Minimization of the perianal infection rate of hematological malignancies with agranulocytosis by quality control circle activity and patient–hospital–student win–win concept. *J Int Med Res*. 2018; 46(6): 2338–45. DOI: 10.1177/0300060517726863.
25. Luo Y., Wang Y., Yang M., et al. Comparison of different concentrations of a povidone iodine-diluted sitz bath in the prevention of perianal infection in patients undergoing chemotherapy for hematological malignancy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022; 23(1): 895. DOI: 10.1186/s13063-022-06721-y.
26. Zhou Y., Gao H., Hua H., et al. Clinical effectiveness of matrine sitz bath in treating perianal infection after chemotherapy for acute leukemia. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(3): 1109–16. DOI: 10.21037/apm-20-912.
14. Cohen J.S., Paz I.B., O'Donnell M.R., Ellenhorn J.D. Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(9): 981–5. DOI: 10.1007/BF02054685.
15. Wu D.C., Chan W.W., Metelitsa A.I., et al. Pseudomonas Skin Infection. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12(3): 157–69. DOI: 10.2165/11539770-000000000-00000.
16. Chun W.H., Kim Y.K., Kim L.S., et al. Ecthyma gangrenosum associated with aplastic anemia. *J Korean Med Sci*. 1996; 11(1): 64–7. DOI: 10.3346/jkms.1996.11.1.64.
17. Singh T.N., Devi K.M., Devi K.S. Ecthyma gangrenosum: a rare cutaneous manifestation caused by pseudomonas aeruginosa without bacteraemia in a leukaemic patient—a case report. *Indian J Med Microbiol*. 2005; 23(4): 262–3.
18. Song W.K., Kim Y.C., Park H.J., Cinn Y.W. Ecthyma gangrenosum without bacteraemia in a leukaemic patient. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26(5): 395–7. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00843.x.
19. West S.K., Joseph A., Foss A.J. Pseudomonas aeruginosa eyelid necrosis associated with Felty syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(4): 313–4. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31817dd535.
20. Greene S.L., Su W.P., Muller S.A. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11(5 Pt 1): 781–7. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80453-3.
21. Klyasova G.A., Shtyrkova S.V. Diagnosis and treatment of bacterial infectious complications in patients with hematological diseases. In: Accompanying therapy in the treatment of diseases of the blood system. Eds Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., Moscow: Praktika, 2024. P. 69–97 (In Russian).
22. Wang Y., Luo Y., Leng Y., et al. Construction and validation of a risk prediction model for perianal infection in patients with haematological malignancies during chemotherapy: a prospective study in a tertiary hospital in China. *BMJ Open*. 2023; 13(8): e074196. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074196.
23. Shtyrkova S.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., et al. Risk Factors for Relapses of Perianal Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Single-Center Prospective Trial. *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2024; 17(2): 204–12 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212.
24. Jiang Q., Zhang D., Majaw J., et al. Minimization of the perianal infection rate of hematological malignancies with agranulocytosis by quality control circle activity and patient–hospital–student win–win concept. *J Int Med Res*. 2018; 46(6): 2338–45. DOI: 10.1177/0300060517726863.
25. Luo Y., Wang Y., Yang M., et al. Comparison of different concentrations of a povidone iodine-diluted sitz bath in the prevention of perianal infection in patients undergoing chemotherapy for hematological malignancy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022; 23(1): 895. DOI: 10.1186/s13063-022-06721-y.
26. Zhou Y., Gao H., Hua H., et al. Clinical effectiveness of matrine sitz bath in treating perianal infection after chemotherapy for acute leukemia. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(3): 1109–16. DOI: 10.21037/apm-20-912.

## Информация об авторах

**Штыркова Светлана Витальевна\***, кандидат медицинских наук, колопроктолог хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sv-styrkova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

## Information about the authors

**Svetlana V. Shtyrkova\***, Cand. Sci. (Med.) Coloproctologist, Department of Surgery, National Research Center for Hematology, e-mail: sv-styrkova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

**Чабаяева Юлия Александровна**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

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

**Данишян Карен Исмаилович**, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: danishyan.k@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

**Паровичникова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: elenap@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 08.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**Yulia A. Chabaeva**, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

**Sergey M. Kulikov**, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kulikov.s@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

**Karen I. Danishyan**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: danishyan.k@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

**Elena N. Parovichnikova**, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: elenap@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

\* Corresponding author

Received 08 Aug 2024

Accepted 10 Oct 2024



## ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

Потапенко В.Г.<sup>1,2</sup>, Антонов М.М.<sup>4</sup>, Антипова А.С.<sup>10</sup>, Авдошина Д.Д.<sup>4</sup>, Гайдукова И.З.<sup>5</sup>, Голощавов О.В.<sup>3</sup>, Дулаева Э.Н.<sup>1</sup>, Забутова Ю.В.<sup>1</sup>, Карягина Е.В.<sup>9</sup>, Котова Н.А.<sup>1</sup>, Козыро В.В.<sup>1</sup>, Кулибаба Т.Г.<sup>7</sup>, Лапин С.В.<sup>3</sup>, Мещанинова С.Г.<sup>4</sup>, Молчан А.А.<sup>1</sup>, Павлюченко Е.С.<sup>5</sup>, Первакова М.Ю.<sup>3</sup>, Петрова М.С.<sup>8</sup>, Потихонова Н.А.<sup>6</sup>, Рябчикова В.В.<sup>1</sup>, Суркова Е.А.<sup>3</sup>, Медведева Н.В.<sup>1</sup>, Миронова О.П.<sup>1</sup>, Небелицкая О.В.<sup>1</sup>, Нестеров Ю.А.<sup>8</sup>, Самородова И.А.<sup>1</sup>, Серков А.В.<sup>1</sup>, Скороход И.А.<sup>1</sup>, Скорюкова К.В.<sup>1</sup>, Скоробогатова Н.В.<sup>1</sup>, Федуняк И.П.<sup>4,5</sup>, Черноокая Н.Ю.<sup>1</sup>, Чагинская Д.А.<sup>1</sup>, Новицкий А.В.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», 197110, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», 191167, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», 191024, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им В.А. Насоновой», 190068, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup> ГБУЗ «Городская больница № 15», 198205, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>10</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС подразделяется на первичный ГФС и вторичный ГФС (ВГФС) как осложнение различных заболеваний.

**Цель:** анализ эффективности различных лечебных подходов у больных ВГФС.

**Материалы и методы.** Для ретроспективного анализа использована медицинская документация больных, находившихся на лечении в период с июня 2009 по январь 2023 гг. Диагноз ВГФС верифицировали с помощью критериев H-Score и HLH-2004. Представлены результаты клинического анализа крови и биохимических тестов. Выживаемость проанализирована в течение 2 нед. после верификации ВГФС. Для лечения применяли этопозид, глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), противоопухолевую химиотерапию и внутривенный иммуноглобулин.

**Результаты.** Проанализированы данные 130 больных ВГФС (70 женщин и 60 мужчин), медиана возраста 56 (18–90) лет. Все больные получали лечение со сменой препаратов при неэффективности, всего 186 эпизодов. Стойкий ответ был достигнут у 74 (56,9%) больных. Медиана продолжительности жизни больных без ответа на лечение составила 2 дня, у больных с ответом на лечение медиана выживаемости не была достигнута. Положительная динамика наблюдалась уже в первые сутки после начала эффективного лечения. Основным фактором негативного прогноза была степень полиорганной недостаточности при верификации ВГФС. В группе больных с аутоиммунными заболеваниями наиболее эффективными были ГКС, при лечении которыми ответ был достигнут в 75% случаев. Для больных с устойчивостью к ГКС, а также у больных с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр и гемобластомами в 67,5% случаев эффективным оказался этопозид.

**Заключение.** ВГФС сопровождался нарастанием цитопении, цитолитического, холестатического синдромов, гипокоагуляции, азотемии, гипертриглицеридемии, а также выраженной гиперферритинемией. После начала терапии стойкие клинический и лабораторный ответы развивались в первые сутки. Терапия ГКС была эффективна у большинства больных с ассоциированным с аутоиммунными заболеваниями ВГФС. При остальных формах ВГФС наибольшим эффектом обладал этопозид.

**Ключевые слова:** гемофагоцитарный синдром, ферритин, воспаление, этопозид, полиорганная недостаточность, вирус Эпштейна—Барр

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Потапенко В.Г., Антонов М.М., Антипова А.С., Авдошина Д.Д., Гайдуклова И.З., Голощачов О.В., Дулаева Э.Н., Забутова Ю.В., Карягина Е.В., Котова Н.А., Козыро В.В., Кулибаба Т.Г., Лапин С.В., Мещанинова С.Г., Молчан А.А., Павлюченко Е.С., Первакова М.Ю., Петрова М.С., Потихонова Н.А., Рябчикова В.В., Суркова Е.А., Медведева Н.В., Миронова О.П., Небелицкая О.В., Нестеров Ю.А., Самородова И.А., Серков А.В., Скороход И.А., Скорюкова К.В., Скоробогатова Н.В., Федуняк И.П., Черноокая Н.Ю., Чагинская Д.А., Новицкий А.В. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):423–441. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441>

## TREATMENT OF SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME

Potapenko V.G.<sup>1,2\*</sup>, Antonov M.M.<sup>4</sup>, Antipova A.S.<sup>10</sup>, Avdoshina D.D.<sup>4</sup>, Gaidukova I.Z.<sup>5</sup>, Goloshchapov O.V.<sup>3</sup>, Dulaeva E.N.<sup>1</sup>, Zabutova Yu.V.<sup>1</sup>, Karyagina E.V.<sup>9</sup>, Kotova N.A.<sup>1</sup>, Kozyro V.V.<sup>1</sup>, Kulibaba T.G.<sup>7</sup>, Lapin S.V.<sup>3</sup>, Meshhaninova S.G.<sup>4</sup>, Molchan A.A.<sup>1</sup>, Palvuchenko E.S.<sup>5</sup>, Pervakova M.Yu.<sup>3</sup>, Petrova M.S.<sup>8</sup>, Potikhonova N.A.<sup>6</sup>, Ryabchikova V.V.<sup>1</sup>, Surkova E.A.<sup>3</sup>, Medvedeva N.V.<sup>1</sup>, Mironova O.P.<sup>1</sup>, Nebelitskaya O.V.<sup>1</sup>, Nesterov Yu.A.<sup>8</sup>, Samorodova I.A.<sup>1</sup>, Serkov A.V.<sup>1</sup>, Skorokhod I.A.<sup>1</sup>, Skoryukova K.V.<sup>1</sup>, Skorobogatova N.V.<sup>1</sup>, Fedunjak I.P.<sup>4,5</sup>, Chernookaya N.Yu.<sup>1</sup>, Chaginskaya D.A.<sup>1</sup>, Noviczkiy A.V.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, 197110, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin, 191167, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Scientific Research Hematology and Transfusiology Institute, 191024, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup> Saint-Petersburg State University, 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> Municipal Clinical Rheumatological Hospital No. 25 named after B.A. Nasonova, 190068, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Municipal Hospital No.15, 198205, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>10</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Hemophagocytic syndrome (HPS) is a reaction of severe, excessive, but ineffective inflammation. HPS is divided into primary or as a complication of a different causes — secondary HPS (sHPS).

**Aim:** to analyze the efficacy of different treatments in sHPS patients.

**Materials and methods.** For the retrospective analysis, the medical documentation of patients who were treated in the period from June 2009 to January 2023 was used. The H-Score and HLH-2004 criteria were used to verify sHPS. The results of clinical blood analysis and biochemical tests are presented. The survival was analyzed within two weeks after the verification of sHPS. The main treatment options for sHPS were etoposide, glucocorticosteroids (GCSs), anticancer therapy and intravenous immunoglobulin.

**Results.** The study included data from 130 patients, median age 56 years (18–90); 70 females and 60 males with sHPS. All patients received treatment with a drug change in cases of inefficiency: a total of 186 episodes. A stable response was achieved in 74 (56.9 %) patients. The median survival in patients without a response was 2 days. If the therapy was effective, the median survival was not reached. Positive dynamics were observed during the first day after the start of effective treatment, however, a few patients had transient worsening of some markers. The main factor in the negative prognosis was the degree of multiple organ failure during sHPS verification. In the group of patients with autoimmune diseases, GCSs were the most ef-

fective, with a response reached in 75 % of cases. For patients with resistance, as well as in patients with Epstein—Barr virus infection and blood malignancy, etoposide proved to be effective in 65.7 % of cases.

**Conclusion.** sHPS was accompanied by an increase in pancytopenia, cytolytic, cholestatic syndromes, hypocoagulation, azotemia, hypertriglyceridemia and excessive hyperferritinemia. After the initiation of effective therapy, persistent clinical and laboratory responses developed during the first day. Therapy by GCSs was effective in most patients with autoimmune diseases associated with sHPS. With other forms of sHPS in the studied group, etoposide had the most pronounced effect.

**Keywords:** hemophagocytic syndrome, ferritin, inflammation, etoposide, multiple organ failure, Epstein—Barr virus

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

**Funding:** the study was performed without external funding.

**For citation:** Potapenko V.G., Antonov M.M., Antipova A.S., Avdoshina D.D., Gaidukova I.Z., Goloshchapov O.V., Dulaeva E.N., Zabutova Yu.V., Karyagina E.V., Kotova N.A., Kozyro V.V., Kulibaba T.G., Lapin S.V., Meshhaninova S.G., Molchan A.A., Palvuchenko E.S., Pervakova M.Yu., Petrova M.S., Potikhonova N.A., Ryabchikova V.V., Surkova E.A., Medvedeva N.V., Mironova O.P., Nebeliczskaya O.V., Nesterov Yu.A., Samorodova I.A., Serkov A.V., Skorokhod I.A., Skoryukova K.V., Skorobogatova N.V., Fedunjak I.P., Chernookaya N.Yu., Chaginskaya D.A., Noviczkiy A.V. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024;69(4):423–441 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441>

## Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или гемофагоцитарный синдром (ГФС) — это тяжелый воспалительный процесс со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Синдрому свойственно подострое начало с нарастающей системной воспалительной реакцией. Прогноз определяется своевременностью диагностики и лечения. ГФС подразделяют на первичный и вторичный. Первичный ГФС — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно развивается у детей первых лет жизни [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Впервые ГФС был описан J.W. Farquhar и A.E. Claireaux в 1952 г. [2]. Первичный и вторичный ГФС относятся к H-группе гистиоцитозов [3]. Провоцировать развитие ГФС могут инфекционные, опухолевые, аутоиммунные процессы и их сочетания. Наибольшая частота ВГФС отмечена при злокачественных опухолях, инфекционных процессах (вызванных вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), лейшманиями и др.) и ревматических заболеваниях (болезнь Стилла и др.). Приблизительно у 20% больных причина ВГФС остается невыясненной [4, 5]. Общая частота ВГФС среди больных злокачественными лимфомами достигает 0,9% [6], у больных неходжкинскими лимфомами — 2,8% [7], а при остром миелоидном лейкозе — 9% [8]. ВГФС может искажать клиническую и лабораторную картину триггерного заболевания, что требует осторожности. Главную роль в патогенезе ВГФС играет активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, что приводит к гиперцитокинемии («цитокиневому шторму»), тяжелому системному тканевому повреждению и полиорганной недостаточности [9].

Основное клиническое проявление ВГФС — лихорадка. Температура может подниматься в любое время суток. Кратность и степень повышения нарастают

по мере прогрессии ВГФС [9, 10]. При ВГФС присутствует типичный лабораторный симптомокомплекс, к основным признакам которого относят: цитолитический, холестатический синдромы, гипертриглицеридемию и цитопению [10–14]. Морфологический феномен гемофагоцитоза имеет вспомогательное значение, поскольку он неспецифичен и может отсутствовать в начале развития ВГФС [9, 15–17]. Наиболее характерным проявлением ГФС является гиперферритинемия [18, 19]. Ферритин — это белок острой фазы, время полужизни которого 5 ч [20]. При ГФС концентрация ферритина в сыворотке достигает значений, существенно превышающих физиологические, поэтому он используется как один из диагностических и дифференциальных маркеров ГФС [18]. Кратное нарастание гиперферритинемии может на 1–2 сут. предшествовать клиническому ухудшению [21, 22].

При ВГФС прогноз определяется скоростью устранения триггера [23, 24]. Если причина не выяснена или лечение неэффективно, то показана патогенетическая терапия (ПГТ) [25]. Крупных рандомизированных исследований, посвященных лечению ВГФС, не опубликовано. Многие рекомендации базируются на результатах наблюдений за малыми и разнородными группами больных. Эксперты Международного гистиоцитарного общества в качестве первичной терапии в большинстве случаев рекомендуют использовать глюкокортикостероиды (ГКС), этопозид и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [25].

Этопозид относят к наиболее эффективным препаратам лечения ВГФС [12, 26]. Он способен активировать Fas-рецептор и протеазы семейства Caspase, приводя к усилению апоптоза. В результате элиминации иммунных клеток снижается гиперцитокинемия [27, 28]. Единого мнения о дозе этопозидов для лечения взрослых больных нет. Основываясь на небольших

исследованиях, эксперты Международного гистиоцитарного общества рекомендуют введение 50–100 мг/м<sup>2</sup> этопозида 1–2 раза в неделю, при этом длительность терапии не определена [25]. Описана эффективность назначения и более низких доз (по 50 мг перорально первые 3 дня, далее по 20–30 мг/сут. под контролем количества нейтрофилов в гемограмме) [29]. При этом даже у больных с полиорганной недостаточностью, вызванной ГФС, уже однократное введение этопозиды приводит к быстрому улучшению и стабилизации состояния [19, 22, 30].

К эффективным препаратам для лечения ВГФС относят ВВИГ, механизм действия которого при ВГФС к настоящему времени не выяснен [31]. Раннее назначение ВВИГ повышает эффективность терапии. Полагают, что ВВИГ менее эффективен при опухолеассоциированном ВГФС, но лучше действует при инфекционном ВГФС (за исключением индуцированного ВЭБ) [32, 33].

ГКС являются наиболее действенными препаратами при ВГФС, ассоциированном с аутоиммунными заболеваниями. При резистентности к этопозиду, ВВИГ и ГКС в качестве резерва лечения описана эффективность спленэктомии, циклоспорина-А, ингибиторов контрольных точек, антиинтерферонового (эмапалу-маб), антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра и др.) и плазмафереза [4, 25, 31, 34, 35]. В последние годы показано, что к гиперцитокинемии приводит активация JAK-киназы, что открывает новые лечебные возможности JAK-ингибиторов [36]. ПГТ проводят до достижения стойкого клинического улучшения.

**Цель работы** — анализ эффективности различных лечебных подходов, клинической и лабораторной динамики прогрессии и разрешения ВГФС у взрослых больных.

## Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое исследование были включены 130 больных, у которых в период с июня 2009 по январь 2023 гг. был заподозрен ВГФС. Диагноз ВГФС подозревали на основании устойчивой к противомикробным мероприятиям лихорадки без выявленного очага инфекции, стойкой цитопении (анемия менее 90 г/л, тромбоцитопения менее 100×10<sup>9</sup>/л, нейтропения менее 1×10<sup>9</sup>/л), поражения легких (признаки респираторного дистресс-синдрома) и/или появления любой необъяснимой общемозговой симптоматики и/или артериальной гипотонии (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.). Для подтверждения диагноза использовали критерии HLH-2004 [19, 37] и H-Score [19, 38]. При использовании критериев результаты клинического анализа крови у больных гемобластомами не учитывали. Анализ активности НК-клеток крови не проводили и концентрацию растворимой молекулы CD25 в сыворотке не исследовали ввиду технической недоступности тестов. Под иммунодефи-

цитом понимали наличие гемобластома и проводимой химиотерапии.

Проанализирована медицинская документация за период, включавший 2 недели до и 2 недели после установления диагноза ВГФС. Представлены данные в днях (Д) Д-15, Д-8, Д0, Д8, Д15, где Д0 — день верификации ВГФС и начало лечения. Использовали методы и реагенты, применяемые в повседневной клинической практике. В работе представлена динамика основных лабораторных показателей: активности аспартатаминотрансферазы (АсТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), сывороточные концентрации билирубина, креатинина, ферритина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), альбумина, белка в моче, международное нормализованное отношение (МНО), концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов.

Все больные получали лечение, направленное на предполагаемый триггер ВГФС. Лечение гемобластома и заболеваний соединительной ткани проводили в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, при подозрении или наличии инфекционного процесса больные получали противомикробную терапию. ПГТ ВГФС проводили одновременно. Инфекция ВЭБ была диагностирована клинически и подтверждена лабораторно [39–41].

Поскольку больные ВЭБ-ассоциированным ВГФС нуждались в химиотерапии, их выживаемость проанализирована отдельно. Лечение ВГФС проводили в соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями [25, 37, 42]. Использовали ГКС, этопозид и ВВИГ, реже применяли антицитокиневые препараты, спленэктомию, плазмообмен, руксолитиниб и циклоспорин А. Для оценки эффекта терапии были введены понятия «клинический ответ» и «лабораторный ответ». Критериями клинического ответа были достижение апирексии или урежение частоты лихорадки и субъективные ощущения больного в виде уменьшения недомогания и повышения «общего тонуса». Под лабораторным ответом понимали снижение концентраций ферритина, креатинина, билирубина, триглицеридов, натрия, альбумина, фибриногена, снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АлТ), АсТ, ЛДГ и нормализацию МНО. Клинический ответ оценивали в течение первого дня, лабораторный — в течение 7 дней от начала ПГТ. Ответ считался стойким при сохранении в течение недели. С целью уменьшения атрибутивной летальности был принят 15-дневный период наблюдения со дня постановки диагноза. Причины смерти устанавливали по результатам прижизненных и посмертных обследований. При увеличении объема опухолевой массы, подтвержденной объективными методами, диагностировали прогрессию гемобластома. Если выявляли очаг инфекции и/или возбудитель из гемокультуры, нарастала концентрация СРБ и про-

кальцитонина, за причину смерти принимали сепсис. При нарастании цитолиза, холестаза, цитопении и гиперферритинемии без ответа на противомикробную терапию и без убедительных признаков инфекции по данным патолого-анатомического исследования в качестве причины смерти считали ВГФС. У части больных было сочетание нескольких причин летального исхода.

Органное поражение определяли по клиническим данным и по стандартным методам визуализации. Легкие считали вовлеченными, если были одышка и рентгенологические признаки некардиогенного отека легких. Поражение ЦНС устанавливали при появлении любой общемозговой симптоматики (головная боль, угнетение сознания, судороги), нормальных результатов ликворограммы и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Вовлечение сердечно-сосудистой системы диагностировали, если возникала необъяснимая артериальная гипотония (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.) и/или нарушение ритма. При подсчете количества вовлеченных систем кожные проявления ВГФС расценивали как отдельное системное поражение.

**Статистический анализ.** Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли двусторонним критерием Фишера. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили с помощью двустороннего критерия Манна — Уитни. Выживаемость сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия. Для описания количественных показателей были рассчитаны медианы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 10».

## Результаты

**Больные, этиологические факторы развития ВГФС.** В исследование включены 130 больных ВГФС, медиана возраста 56 лет (18–90); 70 женщин и 60 мужчин. Ведущие симптомы, на основании которых был заподозрен ВГФС, включали общую слабость и лихорадку ( $n = 89, 68.6\%$ ). У 9 (7%) больных лихорадка сочета-

лась с угнетением сознания, дыхательной недостаточностью, у 8 (6,2%) больных — с цитопенией. У 1 больного лихорадка и цитопения сочетались с оглушением, у 1 — с одышкой и еще у 1 — с нижним парапарезом. У больных без высокой температуры поводом подозревать ВГФС в 4 случаях стали необъяснимые сопор/кома, у 1 — одышка, у 3 (2,3%) — цитопения, еще у 3 (2,3%) — сочетание одышки с угнетением сознания, у 1 — артериальная гипотония. Морфологический феномен гемофагоцитоза был выявлен в аспирате костного мозга у 82 (85,4%) из 96 больных. У 41 больного был проведен подсчет количества фагирующих макрофагов относительно общей клеточности мазка, медиана составила 3% (0,2–60). Медиана количества баллов по H-Score — 214 (86–321), по HLH-2004-4 (2–6). Наиболее частым триггером были гемобластозы, из которых 2/3 составили лимфомы (табл. 1).

**Клинические проявления ВГФС.** Наиболее частыми клиническими симптомами были астения и лихорадка. Если терапия не оказывала эффекта, то отмечалось нарастание полиорганной недостаточности. Чаще всего страдали ЦНС и легкие, поражение которых носило характер некардиогенного отека легких. Неврологические жалобы варьировали от выраженной астении и галлюцинаций до судорожного статуса (табл. 2). У 17 (14%) больных клинически значимого органного поражения не отмечалось. Поражение систем: 1 — у 50 (41,3%), 2 — у 33 (27,2%), 3 — у 17 (14%) и 4 — у 3 (3,3%) больных.

**Клинико-лабораторные проявления прогрессии ВГФС.** В отсутствие терапии у 2 (1,6%) больных состояние было стабильным, но у 128 (98,4%) больных самочувствие и результаты лабораторных анализов ухудшались. Динамика лихорадки и основных лабораторных изменений в течение двух недель представлены в таблице 3.

**Клинико-лабораторные проявления разрешения ВГФС.** Стойкий ответ на терапию ВГФС достигнут у 74 (56,9%) больных. Клинический ответ зависел от наличия инфекции. У 53 (71,6%) больных была достигнута нормализация температуры, из них у 13 (24,5%) позже была выявлена инфекция. У 21 (28,4%) гипертермия сохранялась, из них инфекция была выявлена у 11 (52,3%) лихорадящих больных ( $p = 0,047$ ). Лабораторный ответ включал уменьшение нефропатии, цитолитического

**Таблица 1.** Триггеры ВГФС  
**Table 1.** Triggers of sHPS

Диагноз/Diagnosis	n (%)
<b>Опухолевые заболевания системы крови, включая лимфомы</b> <i>Hematological malignancies, including lymphomas (n = 60)</i>	73 (56)
<b>Аутоиммунные заболевания/Autoimmune diseases</b>	12 (9,4)
<b>Алло-ТГСК/Allo-HSCT</b>	18 (14)
<b>Инфекции/Infections</b>	16 (12)*
<b>Причины неизвестны/Unknown causes</b>	10 (7,7)

**Примечания:** \* 7 из них с инфекцией, вызванной ВЭБ. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

**Notes:** \* including 7 patients with Epstein-Barr virus infection. Allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cell transplantation.

**Таблица 2.** Клинические проявления ВГФС

**Table 2.** Clinical presentations of sHPS

Симптомы/Symptoms	n (%)
Лихорадка/Fever > 38 °С	113 (89,6)
Гепатомегалия/Liver enlargement	65 (68,4)
Спленомегалия/Spleen enlargement	69 (66,9)
Вовлечение легких/Lung involvement	66 (54,5)
проводили ИВЛ/with CMV	26 (39,3)
не проводили ИВЛ/without CMV	40 (60,7)
Вовлечение ЦНС/CNS involvement	56 (46,2)
Сердечно-сосудистая недостаточность Cardio-vascular insufficiency	30 (24,7)
Кожные проявления/Skin manifestations	30 (24,7)

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Note: CMV — control mechanical ventilation.

**Таблица 3.** Клинические и лабораторные признаки прогрессии ВГФС

**Table 3.** Clinical and laboratory features of sHPS progression

Показатели	Доля больных с отклонением показателя*, медиана (диапазон) Percentage of patients with deviation of the indicator*, median (range)			p (между частотами)	p (между медианами)
	День 15	День 8	День 0		
Лихорадка/Fever	60%	72%	83%	Д-15 vs Д0, p < 0,01	–
АсТ, МЕ/л SGOT, IU/L	50% 78 (37,8–4460)	54% 124 (40–657)	81% 179 (37,9–4806)	Д-8 vs Д0, p < 0,01 Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-15 vs Д-8, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, mcmol/L	28% 60 (21–347)	44% 47 (20,8–770)	65% 84 (25–587)	Д-8 vs Д0, p = 0,021 Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-8 vs Д0, p < 0,001
Ферритин, нг/мл Ferritine, ng/mL	100% 7173,5 (466–58000)	100% 7264 (1160–22000)	98% 14071 (887–230750)	НЗ/NS	Д-15 vs Д0, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01
ЛДГ, МЕ/л LDH, IU/L	60% 857 (401–13697)	72% 958 (384–6331)	86% 1550 (376–12000)	Д-15 vs Д0, p = 0,01	Д-8 vs Д0, p < 0,01 Д-15 vs Д0, p = 0,03
МНО/INR	40% 1,2 (1,7–4,3)	62% 1,3 (1,2–4,5)	77% 1,6 (1,16–10,00)	Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-15 vs Д0, p = 0,018
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mcmol/L	11% 151 (130–233)	14% 143,5 (115–278)	37% 218,5 (118–794)	Д-15 vs Д0, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01	Д-8 vs Д0, p = 0,02
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	81% 95 (55–118)	91% 84,5 (54–119)	92% 81 (47–115)	НЗ/NS	Д-15 vs Д0, p = 0,01
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Platelets, ×10 <sup>9</sup> /L	41% 71 (7–92)	61% 54 (16–90)	73% 48 (9–94)	Д-15 vs Д0, p = 0,039	НЗ/NS

Примечание: НЗ — не значимые.

Note: NS — not significant.

и холестатического синдромов, снижение концентрации ферритина и цитопении (табл. 4). Положительные изменения наблюдали уже в первые сутки после начала лечения. У части больных по некоторым показателям отмечалась транзиторное запаздывающее ухудшение (табл. 4). К концу первой недели после начала терапии ВГФС по всем показателям была устойчивая положительная лабораторная динамика.

В течение 3 дней после нормализации температуры тела у 4 больных лихорадка возобновилась.

Причинами ВГФС были: ВЭБ (n = 2), криптогенная (n = 1) и острый промиелоцитарный лейкоз у больного после начала терапии третиноином. Все больные при этом, вопреки повторным эпизодам лихорадки, отметили субъективное улучшение: уменьшение слабости и повышение общего тонуса. Отмечена положительная динамика биохимических показателей, за исключением ферритина, концентрация которого в течение 2 недель варьировала до значений, вдвое превышающих исходные значения. У 3 больных в течение

**Таблица 4.** Клинические и лабораторные признаки разрешения ВГФС  
**Table 4.** Clinical and laboratory features of sHPS resolution

Параметр	Доля больных с отклонением показателя*, медиана (диапазон) Percentage of patients with deviation of the indicator*, median (range)				p (между частотами)	p (между медианами)
	День 0	День 1**	День 8	День 15		
<b>Лихорадка</b> Fever	91 %	28 %	26 %	25 %	Д0 vs Д1 (Д8, Д15), p < 0,001	
<b>АсТ, МЕ/л</b> SGOT, IU/L	84% 139 (39-4177)	69% 176 (39,1-1906,0) 18 %	62% 67 (38-1041)	70% 107 (38-916)	Д0 vs Д8, p = 0,019	Д0 vs Д8, p < 0,001; Д1 vs Д15, p < 0,001; Д1 vs Д8, p = 0,015
<b>Ферритин, нг/мл</b> Ferritin, ng/mL	100% 14505 (946-255 160)	97% 12080 (522-211 790) 20%	97% 3768 (378-67 628)	97% 2225 (500-40 000)	НЗ/NS	Д1 vs Д15, p < 0,001 Д8 vs Д15, p < 0,001
<b>ЛДГ, МЕ/л</b> LDH, IU/L	91% 1164 (444-8760)	91% 1002 (403-9127) 30%	75% 627 (392-3519)	47% 728 (409-905)	Д0 vs Д15, p < 0,001 Д1 vs Д15, p = 0,003	Д0 vs Д8, p < 0,001 Д0 vs Д15, p < 0,001
<b>Фибриноген, г/л</b> Fibrinogen, g/L	47% 0,9 (0-1,8)	50% 1,15 (0-1,9) 25%	34% 1,29 (0-1,84)	26% 1,45 (0,90-1,80)	Д1 vs Д15, p = 0,030	Д0 vs Д15, p = 0,034
<b>МНО</b> INR	64% 1,5 (1,16-12,00)	55% 1,5(1,2-8,2) 23%	50% 1,35 (1,20-3,78)	36% 1,30 (1,20-2,47)	Д0 vs Д15, p = 0,014	Д1 vs Д15, p = 0,030 Д1 vs Д8, p = 0,038
<b>Протеинурия</b> <b>&lt; 0,1 г/л</b> Proteinuria < 0,1 g/L	45% 0,5 (0,1-7,0)	43% 0,27 (0,10-1,00) 11 %	37% 0,1 (0,1-1,0)	48% 0,1 (0,1-3,0)	НЗ/NS	Д0 vs Д8, p = 0,014 Д0 vs Д15, p = 0,034
<b>Гемоглобин, г/л</b> Hemoglobin, g/L	79% 82 (56-119)	81% 55 (50-97) 50%	83% 88,5 (46-117)	70% 93,5 (72-101)	НЗ/NS	Д1 vs Д8, p < 0,001 Д1 vs Д15, p < 0,001
<b>Лейкоциты, ×10<sup>9</sup>/л</b> WBC, ×10 <sup>9</sup> /L	75% 1,45 (0,2-3,2)	80% 1,1 (0,2-3,1) 33 %	72% 2,5 (0,09-3,27)	69% 3,09 (1,10-3,93)	НЗ/NS	Д1 vs Д15, p = 0,006 Д0 vs Д15, p = 0,009

**Примечания:** для фибриногена, гемоглобина, лейкоцитов указаны значения ниже нормы, \*\* в нижней части ячеек указана доля больных с транзиторным ухудшением, НЗ — не значимые.

Notes: \* for hemoglobin and WBC the values below normal low limits are displayed, \*\* in the low part of the cells the percentage of the patients with transient worsening are displayed, NS — not significant.

месяца и у одного в течение 15 недель разрешение лихорадки совпало с апирексией, что сопровождалось и снижением концентрации ферритина.

**Лечение.** Лечение больных, не нуждавшихся в противоопухолевой химиотерапии, включало ГКС, этопозид и ВВИГ. Дозы ГКС варьировали: медиана 1 (1-10) мг/кг/сут в пересчете на преднизолон, длительность терапии — от нескольких дней (пульс-терапия метилпреднизолоном) до нескольких недель. Медиана дозы ВВИГ была 1 (от 0,1 до 2) г/кг массы тела. Этопозид вводили еженедельно различными дозами в зависимости от состояния больного, медиана — 100 (30-300) мг, медиана количества введений — 1 (от 1 до 10). Лечение этопозидом продолжали до разрешения причины ВГФС или до уточнения триггера ВГФС и коррекции

программы терапии. Переносимость всех препаратов была удовлетворительной.

Небольшая часть больных с целью лечения «цитокинового шторма» получала другие препараты. Применяли однократные инфузии: олокизумаба 160 мг/кг, ритуксимаба 700 мг и 300 мг/сут, анакинры 100 мг/сут, тоцилизумаба 400 мг/сут, левилимаба 324 мг и этанерцепта 10 мг/сут. Таблетированные препараты применяли курсами: руксолитиниб 15 мг/сут, микофенолатамофетил 2 г/сут, циклоспорин 5 мг/кг/сут, тофацитиниб 10 мг/сут. Один больной в качестве терапии посттрансплантационного ВГФС и одновременно режима кондиционирования перед второй трансплантацией получал флуарабин и мелфалан в стандартных дозах. У части

больных отмечалась транзиторная отрицательная лабораторная динамика, однако все больные с клиническим ответом чувствовали субъективное улучшение уже в первые 4–12 ч после введения лекарства. Эффективность препаратов зависела от триггера ВГФС. В группе больных с аутоиммунными заболеваниями наиболее эффективны были ГКС. У больных с устойчивостью к ГКС, а также при ВЭБ-инфекции и гемобластозах наиболее действенным оказался этопозид (табл. 5).

**Выживаемость.** Лучший прогноз был у больных аутоиммунными заболеваниями ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Декомпенсация ВГФС характеризовалась быстрым нарастанием полиорганной недостаточности. Умерли

в течение 2 недель 57 (44,1%) больных. Причины смерти включали ВГФС ( $n = 27, 47,3\%$ ), или ВГФС в сочетании с прогрессией гемобластоза ( $n = 9, 15,7\%$ ), сепсисом ( $n = 6, 10,5\%$ ), или все 3 причины ( $n = 5, 8,7\%$ ), 6 больных умерли от сепсиса, 3 — от прогрессии гемобластоза, 1 больной с тромбоцитопенией умер от желудочно-кишечного кровотечения.

Ответ на ПГТ был важным фактором прогноза при ВГФС. Медиана выживаемости без ответа на ПГТ ( $n = 47$ ) составила 2 (1–15) дня. У больных с достижением ответа ( $n = 74$ ) медиана выживаемости не достигнута. Двухнедельная выживаемость в группе больных с ответом на ПГТ — 72,9% ( $n = 54$ ), без ответа — 25,5% ( $n = 12$ ) ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

**Таблица 5.** Эффективность различных препаратов в лечении ВГФС. Приведено количество эпизодов применения и количество ответов. Если эпизодов было более 10, то указана доля эффективной терапии

**Table 5.** The effectiveness of various drugs in the treatment of sHPS. The number of episodes of application and the number of positive response are given. If there were more than 10 episodes, then the percentage of effective therapy is presented

Триггер ВГФС, эпизоды sHPS Triggers, episodes	ПХТ AC	Монотерапия Monotherapy			Другие препараты и технологии в виде монотерапии и в комбинациях Other drugs and technologies in monotherapy and in combinations
		ГКС GCS	Этопозид Etoposide	ВВИГ IVIГ	
Количество эпизодов, количество с положительным эффектом (%) Episode number, number with positive result (%)					
<b>Гемобластозы, n = 110</b> Hematological malignancies, n = 110	36/13* (36,1)	35/7 (20)	19/10 (52,6)	20/6 (30)	-
<b>АИЗ/AID, n = 20</b>	-	12/9 (75)	3/3**	1/0	<b>ГКС + олокизумаб, 1/1**.</b> Тофацитиниб, 1/0**, анакинра, 1/0**, левилимаб 1/0** GCS + olokizumab, 1/1**. Tofacitinib, 1/0**, anakinra, 1/0**, levilimab 1/0**
<b>Алло-ТГСК, n = 38</b> Allo-HSCT, n = 38	1/0	11/1	5/2	4/2	<b>Руксолитиниб 3/1**, тоцилизумаб 4/1**.</b> Этанерцепт, 3/0**, микофенолата мофетил, 2/0**, ритуксимаб, 1/0**, плазмообмен, 1/0**, циклоспорин А, 2/0, флударабин + мелфалан, 1/0** Ruxolitinib, 3/1**, tocilizumab, 4/1**. Etanercept, 3/0, ** mycophenolate mofetil, 2/0, rituximab, 1/0, plasma exchange, 1/0**, cyclosporine A, 2/0**, fludarabine + melphalan, 1/0**
<b>Инфекция, n = 13</b> Infection, n = 13	1/0	5/2	2/2	2/0	<b>Руксолитиниб + ганцикловир + циклоспорин А, 1/1**, антибиотики широкого спектра, 1/1**, тоцилизумаб, 1/0**</b> Ruxolitinib + ganciclovir + cyclosporine A, 1/1**, broad-spectrum antibiotics, 1/1**. Tocilizumab, 1/0
<b>ВЭБИ, n = 15</b> EBVI, n = 15	-	6/0	7/6	-	<b>Этопозид + спленэктомия, 1/1, ритуксимаб, 1/0</b> Etoposide+splenectomy, 1/1**, rituximab, 1/0**
<b>Криптогенный, n = 14</b> Cryptogenic, n = 14	-	6/0	2/2	2/0	<b>Руксолитиниб, 1/1.</b> Тоцилизумаб, 1/0; циклоспорин А + плазмаферез, 1/0, плазмаферез, 1/0 Ruxolitinib, 1/1**, Tocilizumab, 1/0**, cyclosporine A + plasmapheresis, 1/0**, plasmapheresis, 1/0**
<b>Общая эффективность в группе</b> Total efficacy in the group	38/13 (34,2)	76/19 (24)	37/25 (67,5)	29/6 (20,7)	-

**Примечания:** \* эффект был только у больных с прогрессирующим гемобластомом, \*\* применялся при устойчивости к ГКС. ВЭБИ — инфекция ВЭБ, ПХТ — противоопухолевая химиотерапия, АИЗ — аутоиммунные заболевания, алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, \*\*цифрами обозначено количество эпизодов применения/количество ответов на терапию.

Notes: \* was effective only in patients with blood malignancy, \*\* applied in patients with GCS-resistance. AC — anticancer chemotherapy, IVIG — intravenous immunoglobuline, GCS — glucocorticoids, allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cells transplantation, AID — autoimmune disease, EBV — Epstein-Virus infection, \*\* Numbers indicate number of episodes of use/number of responses to therapy



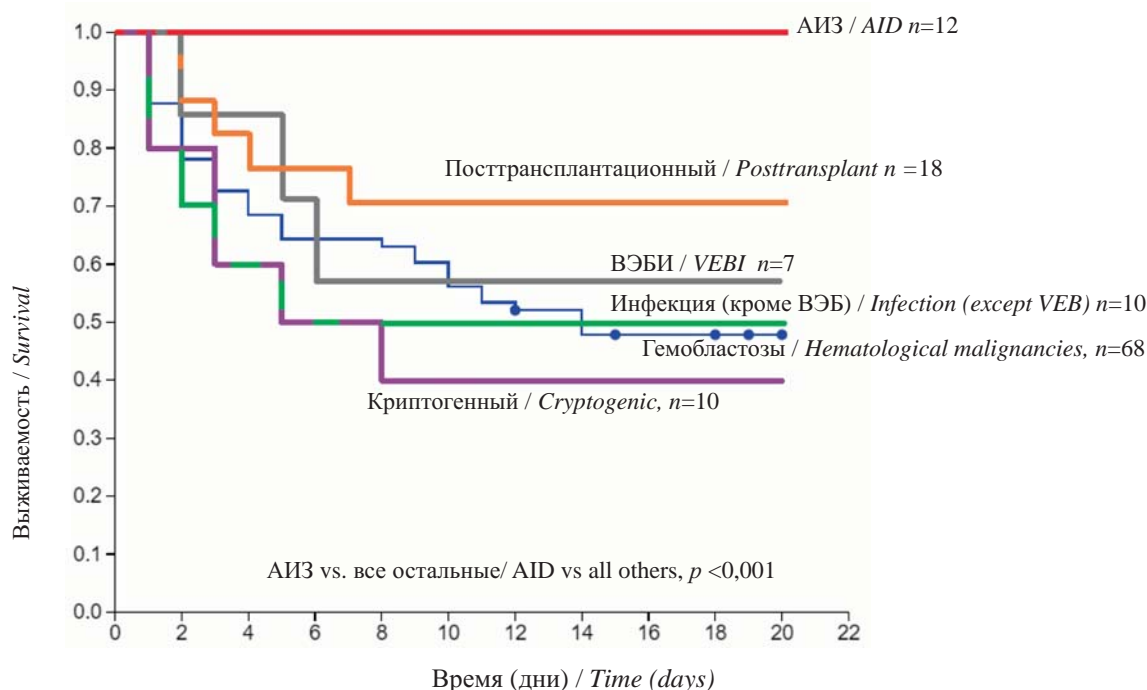
Другими факторами прогноза явились выраженность полиорганной недостаточности и развитие коагулопатии (табл. 6).

При анализе относительного риска смерти больных представленной группы статистической значимости не выявлено для пола, наличия гемобластоза, концентрации ферритина (>20 000 и 50 000 нг/мл), СРБ (>50 и >100 мг/л) и триглицеридов (>1,84, 3 и 4 ммоль/л),

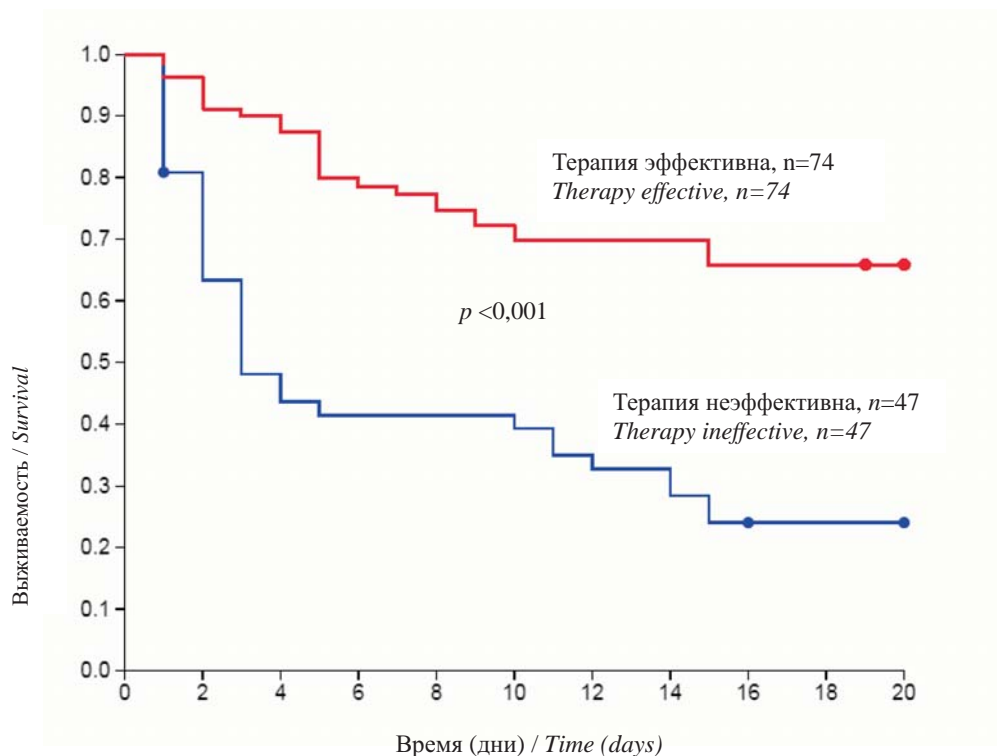
протеинурии, гипофибриногемии; повышения активности АЛТ, АсТ, щелочной фосфатазы и ЛДГ (>368 и >1000 МЕ/л); развития гепатомегалии, экхимозов, лечения этопозидом, ВВИГ и ГКС.

### Обсуждение

ВГФС проявляется системной воспалительной реакцией с развитием полиорганной недостаточности.



**Рисунок 1.** Двухнедельная выживаемость больных в зависимости от триггера ВГФС. АИЗ — аутоиммунные заболевания, ВЭБИ — инфекция ВЭБ  
**Figure 1.** Be-weekly survival depending of trigger of sHPS. AID — autoimmune diseases, VEVI — virus Epstein — Barr infection



**Рисунок 2.** Двухнедельная выживаемость больных ВГФС в зависимости от эффективности ПГТ  
**Figure 2.** Be-weekly survival depending of efficacy of pathogenetic therapy

**Таблица 6.** Относительные риски (ОР) смерти и 95 % доверительный интервал (ДИ) в течение 2 недель после верификации ВГФС в зависимости от фактора

**Table 6.** The relative risks (RR) of death and 95% confidence interval (CI) for 2 weeks after verification in the sHPS, depending on the factor

Фактор Factor	Число больных Number of patients	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	P
<b>Ферритин &gt; 10000 нг/мл</b> Ferritine > 10000 ng/mL	120	1,47 (1,08, 2,01)	0,015
<b>Альбумин &lt; 30 г/л</b> Albumine < 30 g/L	90	1,64 (1,14, 2,44)	0,016
<b>Билирубин &gt; 20,5 мкмоль/л</b> Bilirubin > 20,5 μmol/L	107	1,39 (1,04, 1,89)	0,045
<b>Повышение МНО &gt; 1,15</b> Elevation of INR > 1,15	107	1,83 (1,42, 2,47)	<0,001
<b>Натрий &lt; 135 ммоль/л</b> Sodium < 135 mmol/L	106	0,66 (0,48, 0,89)	0,021
<b>Креатинин &gt; 106 мкмоль/л</b> Creatinine > 106 μmol/L	121	2,2 (1,48, 3,89)	<0,001
<b>Поражение ≥ 2 систем органов</b> Impairment ≥ 2 organ systems	127	1,7 (1,24, 2,54)	0,002
<b>Поражение ЦНС</b> CNS impairment	129	1,6 (1,12, 2,53)	0,010
<b>Длина селезенки &gt; 13 см</b> Length of the spleen > 13 cm	119	0,7 (0,47, 0,96)	0,041
<b>Поражение легких</b> Lung impairment	127	1,84 (1,35, 2,67)	<0,001
<b>Потребность в ИВЛ</b> Need of CMV	127	2,16 (1,28, 5,2)	0,003
<b>Поражение сердечно-сосудистой системы</b> Cardio-vascular impairment	126	2,21 (1,34, 5,14)	0,002
<b>Выпот в ≥ 2 полостях</b> Effusion in ≥ 2 cavities	31	1,92 (1,13, 4,39)	0,031

**Примечание:** ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Note: CMV — control mechanical ventilation.

Определяет выживаемость степень органного поражения, своевременная диагностика и проведение ПГТ. ВГФС без терапии в представленной группе проявлялся прогрессирующей панцитопенией, цитолитическим синдромом, гипертриглицерид- и гиперферритинемией, что было показано и другими исследователями [4, 13, 14, 21, 22, 26, 43, 44].

Эффективное лечение ВГФС уже в течение первых суток приводило к лабораторному и клиническому улучшению. Несмотря на положительную лабораторную динамику, у части больных лихорадка возобновлялась. Возврат лихорадки свидетельствовал о неполном разрешении триггерного процесса, поскольку, например, период разрешения ВЭБ-инфекции мог занимать несколько недель [39]. У части больных положительная лабораторная динамика не сопровождалась клиническим улучшением, что можно объяснить присоединением инфекции при проведении ПГТ или незадолго до начала ПГТ. Клинический ответ — важный критерий эффективности, отсутствие которого свидетельствует о присоединении инфекции, поэтому при уменьшении лабораторных проявлений ВГФС, но сохранении лихорадки оправданы повторные противомикробные мероприятия.

В настоящем исследовании увеличение сывороточной концентрации ферритина явилось самым важным биохимическим маркером ВГФС, которое ассоциировалось с клиническим ухудшением. При улучшении сывороточная концентрация ферритина снижалась в течение первых суток. У больных с персистенцией лихорадки снижение концентрации ферритина ассоциировалось с апирексией. Скорость уменьшения концентрации ферритина имела прогностическое значение. По данным T. Lin и соавт. [43], снижение концентрации ферритина в сыворотке у больных после начала лечения более чем на 50% ассоциировалось с лучшей трехнедельной выживаемостью. Z. Hua и соавт. [45] показали, что у взрослых больных ВГФС (n = 102) снижение концентрации ферритина ко второй неделе лечения ассоциировалось с лучшим прогнозом.

СРБ — неспецифический маркер воспаления, при двукратном снижении концентрации которого, по данным M. Taylor и соавт. [46], прогноз улучшался. Q. Zhang и соавт. [47] проанализировали группу из 162 больных ВГФС и показали ухудшение прогноза при концентрации СРБ более 100 мг/л, концентрация СРБ не зависела от течения ВГФС, что объяснили высокой частотой вторичной инфекции и разнородностью триггеров.

При анализе прогностических факторов установлено, что прогноз ухудшался пропорционально тяжести состояния на момент диагностики и начала лечения. Это было связано с необратимыми последствиями ВГФС и с присоединением инфекции.

Значимость спленомегалии как фактора прогноза неоднозначна. По данным J. Li и соавт. [4], увеличение размеров селезенки является плохим прогностическим фактором, а по данным P. Brito-Zerón и соавт. [26], С. Cattaneo и соавт. [48], выживаемость больных со спленомегалией была выше. В проанализированной группе спленомегалия оказалась благоприятным фактором. Вероятно, это было связано с тем, что у большинства она была проявлением злокачественных лимфом, при которых эффективна химиотерапия.

Прогноз у больных в изученной группе зависел от триггера. Лучший прогноз был у больных АИЗ-ВГФС. Другие авторы также относят АИЗ к факторам благоприятного прогноза. По данным P. Brito-Zerón и соавт. [26], отношение рисков смерти у больных АИЗ составило 0,34 [95 % ДИ: 0,16–0,74]. Это обусловлено меньшей предлеченностью в этой группе и быстрым ответом на терапию ГКС, которую часто назначают эмпирически и которая эффективна при аутоиммунных заболеваниях.

Применение высоких доз ВВИГ (медиана 1,6 (0,4–19) г/кг), по данным С. Lagroche и соавт. [32], U. Emmenegger и соавт. [33], привело к разрешению ВГФС у 75 % больных; исключение составили случаи ВЭБ- и опухоль-ассоциированного ВГФС. В настоящей работе эффективность ВВИГ составила 20,7 %. Меньшую эффективность ВВИГ можно объяснить применением низких доз препарата и наличием в группе больных лимфомами, у которых эффективность ВВИГ низка.

Этопозид оказался наиболее эффективным препаратом для лечения ВГФС. Это проявилось у больных ВЭБ-ВГФС, у которых этопозид оказался эффективен в 100 % случаев. Полученные результаты подтверждаются исследованиями других авторов. Y. Song и соавт. [49] представили результаты терапии 93 больных ВЭБ-ВГФС. Шестимесячная выживаемость в группе больных, получивших и не получивших этопозид, составила 76,9 и 26,9 % соответственно. Применение этопозид ограничено опасениями ухудшения состояния больных, у многих из которых уже имеется полиорганная недостаточность. Однако, учитывая трехкратное увеличение выживаемости в группе после цитостатического лечения, эти опасения завышены.

Большое значение имела скорость принятия решения о назначении ПГТ. S. Imashuku и соавт. [50] проанализировали результаты лечения 47 больных ВЭБ-ВГФС. Общая выживаемость (ОВ) составила 75 %, одним из основных факторов прогноза было время назначения ПГТ: раньше или позже 4 недель от начала заболевания: ОВ составила 90,2 % против 56,5 %, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Больные ВГФС, ассоциированным с лимфомой (Л-ВГФС), получали программную химиотерапию. Целесообразность модификации первичного лечения в связи с Л-ВГФС не определена. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома может осложняться ВГФС, однако включение этопозид в схему «РСНОР» не привело к повышению эффективности ее лечения [51]. С другой стороны, в ретроспективном исследовании Y. Song и соавт. [49] проанализирована эффективность химиотерапии, в состав которой был включен этопозид, у 66 больных Л-ВГФС. Двухмесячная ОВ по сравнению с группой сравнения составила 79,8 и 46,8 %, а медиана ОВ 25,8 и 7,8 мес. соответственно. В работе С. Bigenwald и соавт. [52] при многофакторном анализе лечения Л-ВГФС только использование этопозид в ранние сроки оказалось значимым в прогнозе ОВ. В связи с тем что клиническая картина некоторых триггерных заболеваний схожа, оправдано использование этопозид до подтверждения или исключения диагноза гемобластоза. Целесообразность использования препарата после купирования ВГФС в дальнейшей программной химиотерапии нуждается в расширении доказательной базы.

Препаратом, эффективность которого изучается для лечения ВГФС, является руксолитиниб. А. Ahmed и соавт. проанализировали данные 7 больных криптогенным ( $n = 4$ ), ассоциированным с цитомегаловирусом ( $n = 1$ ) и гормонорезистентным АИЗ-ВГФС ( $n = 2$ ) [53]. У 2 больных цитомегаловирусным и криптогенным ВГФС руксолитиниб применяли в первой линии, у остальных — после неудачи терапии ГКС. Клиническое и лабораторное улучшение достигнуто у всех больных. Возможно, руксолитиниб войдет в состав препаратов для лечения ВГФС.

Отдельную группу составили больные ВГФС, развившимся после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Посттрансплантационный ВГФС развивается обычно в первый месяц с частотой до 16,8 % [54–57]. Подходы к лечению посттрансплантационного ВГФС разрабатываются. По результатам опроса 114 трансплантационных центров Европейского общества по трансплантации костного мозга, до 70 % центров не имели стандартной процедуры диагностики и до 80 % центров не обладали протоколами лечения больных ВГФС. При этом подходы отличались необычайным разнообразием, были апробированы на малых группах больных [58].

Таким образом, лихорадка была одним из важных признаков прогрессии и разрешения ВГФС. В течение 2 недель до начала терапии число больных с фебрильной лихорадкой увеличилось с 60 до 91 %, через две недели после начала лечения лихорадка сохранялась только у 25 % больных. Выявлена высокая частота инфекционных осложнений, в связи с чем при ВГФС необходима повышенная инфекционная насторожен-

ность. Наиболее значимым показателем клинического анализа крови были тромбоциты. За 2 недели до начала лечения тромбоцитопения до  $71 \times 10^9/\text{л}$  была у 41 % больных, а перед началом терапии — до  $48 \times 10^9/\text{л}$  у 73 %. Начало терапии ВГФС сопровождалось сохранением тромбоцитопении и медленным восстановлением лейкопоза: у 70 % больных в течение 2 недель количество лейкоцитов увеличилось с  $1,4 \times 10^9/\text{л}$  до  $3 \times 10^9/\text{л}$ .

Биохимическими маркерами ВГФС являлись активность АсТ, ЛДГ и концентрация билирубина. Эти показатели в течение 2 недель до начала лечения увеличились до значений, в 3 раза превышавших верхнюю границу нормы, а в течение 2 недель после начала снизились в 1,5 раза. Важный маркер ВГФС — фер-

ритин, концентрация которого была повышена у всех больных (медиана 7173 нг/мл) и достигала 58 000 нг/мл в начале наблюдения. Прогрессия сопровождалась увеличением до 230 750 нг/мл (медиана 14 071 нг/мл), а эффективная ПГТ ВГФС приводила к быстрому снижению его концентрации. Прогноз больного определялся полиорганной недостаточностью до и в первые 7 дней после начала лечения ВГФС. Эффективная ПГТ приводила к улучшению уже в течение первых суток. Прогноз больного АИЗ-ВГФС был лучше других, так как у большинства оказались эффективны ГКС. У остальных больных, в том числе в группе гормоноустойчивого АИЗ-ВГФС, эффективен был этопозид с частотой ответа 70 %.

## Литература

1. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. 62 с.
2. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952; 27(136): 519–25. DOI: 10.1136/adc.27.136.519.
3. Emile J.F., Abla O., Fraitag S., et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22): 2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Li J., Wang Q., Zheng W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(2): 100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
5. Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология.* 2015; 9(1): 55–9.
6. Machaczka M., Vaktna S.J., Klimkowska M., Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(4): 613–19. DOI: 10.3109/10428194.2010.551153.
7. Sano H., Kobayashi R., Tanaka J., et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2014; 165(6): 786–92. DOI: 10.1111/bjh.12823.
8. Delavigne K., Bérard E., Bertoli S., et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica.* 2014; 99(3): 474–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394.
9. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes — an update. *Blood Rev.* 2014; 28: 135–42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
10. Потапенко В.Г., Климович А.В., Авдошина Д.Д. и др. Органное поражение при вторичном гемофагоцитарном синдроме у взрослых. *Клиническая онкогематология.* 2021; 14(1): 91–102. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102.
11. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(4): 1065–77. DOI: 10.1007/s00432-020-03139-4.
12. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015; 168(1): 63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.

## References

1. Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differentiated therapy of histiocytic proliferative diseases in children: abstract of the thesis. *dis. Dr. Med. Sci. Moscow;* 2011. P. 1–62 (In Russian).
2. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952; 27(136): 519–25. DOI: 10.1136/adc.27.136.519.
3. Emile J.F., Abla O., Fraitag S., et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22): 2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Li J., Wang Q., Zheng W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(2): 100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
5. Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 9(1): 55–9 (In Russian).
6. Machaczka M., Vaktna S.J., Klimkowska M., Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(4): 613–19. DOI: 10.3109/10428194.2010.551153.
7. Sano H., Kobayashi R., Tanaka J., et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2014; 165(6): 786–92. DOI: 10.1111/bjh.12823.
8. Delavigne K., Bérard E., Bertoli S., et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica.* 2014; 99(3): 474–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394.
9. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes — an update. *Blood Rev.* 2014; 28: 135–42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
10. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Avdoshina D.D. et al. Organ lesions in secondary hemophagocytic syndrome in adults. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2021; 14(1): 91–102 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102.
11. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(4): 1065–77. DOI: 10.1007/s00432-020-03139-4.
12. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015; 168(1): 63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.

13. Zhang Q., Li L., Zhu L., et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14641. DOI: 10.4414/smw.2018.14641.
14. Schram A.M., Comstock P., Campo M., et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol.* 2016; 172(3): 412–9. DOI: 10.1111/bjh.13837.
15. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 44(3): 993–1002. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993:aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
16. Gars E., Purington N., Scott G., et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(10): 1635–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.186627.
17. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. *Журнал инфектологии.* 2019; 12(3): 126–29. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
18. Первакова М.Ю., Потапенко В.Г., Ткаченко О.Ю. и др. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19. *Иммунология.* 2022; 43(2): 174–87. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187.
19. Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. *Онкогематология.* 2020; 15(4): 52–64. DOI: 10.17650/1818834620201545264.
20. Ghosh S., Hevi S., Chuck S.L. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood.* 2004; 103(6): 2369–76. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3050.
21. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., et al. The early diagnosis and clinical analysis of 57 cases of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009; 48(4): 312–5.
22. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога. Обзор литературы и анализ 15 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2015; 8(2): 169–84.
23. Harris P., Dixit R., Norton R. *Coxiella burnetii* causing haemophagocytic syndrome: a rare complication of an unusual pathogen. *Infection.* 2011; 39(6): 579–82. DOI: 10.1007/s15010-011-0142-4.
24. Lambotte O., Fihman V., Poyart C., et al. *Listeria monocytogenes* skin infection with cerebritis and haemophagocytosis syndrome in a bone marrow transplant recipient. *J Inf Secur.* 2005; 50(4): 356–58. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.03.016.
25. La Rosée P., Horne A., Hines M., et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–77. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
26. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P., et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults with Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018; 2(3): 267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
27. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol.* 1999; 106(2): 406–15. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
28. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell.* 1998; 1(4): 543–51. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.
13. Zhang Q., Li L., Zhu L., et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14641. DOI: 10.4414/smw.2018.14641.
14. Schram A.M., Comstock P., Campo M., et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol.* 2016; 172(3): 412–9. DOI: 10.1111/bjh.13837.
15. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 44(3): 993–1002. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993:aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
16. Gars E., Purington N., Scott G., et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(10): 1635–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.186627.
17. Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A., et al. Fever associated with hardware. Clinical observation. *Zurnal Infektologii.* 2019; 12(3): 126–29 (In Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
18. Pervakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., et al. Cytokine patterns of lethal hyperinflammatory conditions induced by secondary hemophagocytic syndrome, bacterial sepsis and COVID-19. *Immunologiya.* 2022; 43(2): 174–87 (In Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187.
19. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Analysis of 91 observations. *Onkogematologiya.* 2020; 15(4): 52–64 (In Russian). DOI: 10.17650/1818834620201545264.
20. Ghosh S., Hevi S., Chuck S.L. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood.* 2004; 103(6): 2369–76. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3050.
21. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., et al. The early diagnosis and clinical analysis of 57 cases of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009; 48(4): 312–5.
22. Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V., et al. Hemophagocytic syndrome in the clinical practice of a hematologist. Literature review and analysis of 15 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2015; 8(2): 169–84 (In Russian).
23. Harris P., Dixit R., Norton R. *Coxiella burnetii* causing haemophagocytic syndrome: a rare complication of an unusual pathogen. *Infection.* 2011; 39(6): 579–82. DOI: 10.1007/s15010-011-0142-4.
24. Lambotte O., Fihman V., Poyart C., et al. *Listeria monocytogenes* skin infection with cerebritis and haemophagocytosis syndrome in a bone marrow transplant recipient. *J Inf Secur.* 2005; 50(4): 356–58. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.03.016.
25. La Rosée P., Horne A., Hines M., et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–77. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
26. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P., et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults with Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018; 2(3): 267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
27. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol.* 1999; 106(2): 406–15. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
28. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell.* 1998; 1(4): 543–51. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.

29. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral Low Dose Etoposide in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3817. DOI: 10.1182/blood.V104.11.3817.3817.
30. Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение. *Онкогематология*. 2022; 17(3): 89–97. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97.
31. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 14–30. DOI: 10.1054/blre.1999.0121.
32. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H., et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne*. 2000; 151: 533–39.
33. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001; 68: 4–10. DOI: 10.1002/ajh.1141.
34. Liu P., Pan X., Chen C., et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020; 135(11): 826–33. DOI: 10.1182/blood.2019003886.
35. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041–52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
36. Das R., Guan P., Sprague L., et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016; 127(13): 1666–75. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.
37. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
38. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(9): 2613–20. DOI: 10.1002/art.38690.
39. Беляева Т.В. Инфекционные болезни. СПб.: СпецЛит; 2015.
40. Ambinder R.F., Mann R.B. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol*. 1994; 145(2): 239–52.
41. Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Print Book & E-Book; 2017.
42. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М.; 2014.
43. Lin T.F., Ferlic-Stark L.L., Allen C.E., et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1): 154–5. DOI: 10.1002/pbc.22774.
44. Park H.S., Kim D.Y., Lee J.H., et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012; 91(6): 897–904. DOI: 10.1007/s00277-011-1380-3.
45. Hua Z., He L., Zhang R., et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy. *Ann Med*. 2022; 54(1): 283–92. DOI: 10.1080/07853890.2022.2027513.
46. Taylor M.L., Hoyt K.J., Han J., et al. An Evidence-Based Guideline Improves Outcomes for Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2022; 49(9): 1042–51. DOI: 10.3899/jrheum.211219.
47. Zhang Q., Lin Y., Bao Y., et al. Analysis of Prognostic Risk Factors and Establishment of Prognostic Scoring System for Secondary Adult Hemophagocytic Syn-
29. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral Low Dose Etoposide in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3817. DOI: 10.1182/blood.V104.11.3817.3817.
30. Potapenko V.G., Antonov M.M., Vinogradova N.V. et al. Secondary hemophagocytic syndrome as a complication of visceral leishmaniasis: a clinical observation. *Onkogematologiya*. 2022; 17(3): 89–97 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97.
31. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 14–30. DOI: 10.1054/blre.1999.0121.
32. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H., et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne*. 2000; 151: 533–39.
33. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001; 68: 4–10. DOI: 10.1002/ajh.1141.
34. Liu P., Pan X., Chen C., et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020; 135(11): 826–33. DOI: 10.1182/blood.2019003886.
35. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041–52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
36. Das R., Guan P., Sprague L. et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016; 127(13): 1666–75. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.
37. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
38. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(9): 2613–20. DOI: 10.1002/art.38690.
39. Belyaeva T.V. Infectious diseases. St. Petersburg: SpecLit; 2015 (In Russian).
40. Ambinder R.F., Mann R.B. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol*. 1994; 145(2): 239–52.
41. Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Print Book & E-Book; 2017.
42. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Moscow; 2014 (In Russian).
43. Lin T.F., Ferlic-Stark L.L., Allen C.E., et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1): 154–5. DOI: 10.1002/pbc.22774.
44. Park H.S., Kim D.Y., Lee J.H., et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012; 91(6): 897–904. DOI: 10.1007/s00277-011-1380-3.
45. Hua Z., He L., Zhang R., et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy. *Ann Med*; 2022; 54(1): 283–92. DOI: 10.1080/07853890.2022.2027513.
46. Taylor M.L., Hoyt K.J., Han J., et al. An Evidence-Based Guideline Improves Outcomes for Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2022; 49(9): 1042–51. DOI: 10.3899/jrheum.211219.
47. Zhang Q., Lin Y., Bao Y., et al. Analysis of Prognostic Risk Factors and Establishment of Prognostic Scoring System for Secondary Adult Hemophagocytic Syn-

- drome. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1136–49. DOI: 10.3390/currenconcol29020097.
48. Cattaneo C., Oberti M., Skert C., et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease and coexisting viral infection: analysis of a single institution series of 35 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35(4): 828–34. DOI: 10.1002/hon.2314.
49. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2019; 186(5): 717–23. DOI: 10.1111/bjh.15988.
50. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2665–73. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.
51. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
52. Bigenwald C., Fardet L., Coppo P., et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol.* 2018; 183(1): 68–75. DOI: 10.1111/bjh.15506.
53. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F., et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(12): e630–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
54. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S., et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2016; 103(2): 234–42. DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
55. Hattori N., Sato M., Uesugi Y., et al. Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Int J Hematol.* 2021; 113(5): 693–702. DOI: 10.1007/s12185-020-03067-6.
56. Takagi S., Masuoka K., Uchida N., et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol.* 2009; 147(4): 543–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x.
57. Волков Н.П., Котова Ю.В., Владовская М.Д. и др. Клинические особенности пациентов с синдромом выброса цитокинов после аллогенной трансплантации костного мозга при острых лейкозах: опыт НИИ ДОГиТ. Клеточная терапия и трансплантация. 2022; 11(3): 28–30. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132.
58. Sandler R.D., Tattersall R.S., Schoemans H., et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020; 11: 524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
- drome. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1136–49. DOI: 10.3390/currenconcol29020097.
48. Cattaneo C., Oberti M., Skert C., et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease and coexisting viral infection: analysis of a single institution series of 35 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35(4): 828–34. DOI: 10.1002/hon.2314.
49. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2019; 186(5): 717–23. DOI: 10.1111/bjh.15988.
50. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2665–73. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.
51. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
52. Bigenwald C., Fardet L., Coppo P., et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol.* 2018; 183(1): 68–75. DOI: 10.1111/bjh.15506.
53. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F., et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(12): e630–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
54. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S., et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2016; 103(2): 234–42. DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
55. Hattori N., Sato M., Uesugi Y., et al. Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Int J Hematol.* 2021; 113(5): 693–702. DOI: 10.1007/s12185-020-03067-6.
56. Takagi S., Masuoka K., Uchida N., et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol.* 2009; 147(4): 543–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x.
57. Volkov N.P., Kotova Yu.V., Vladovskaya M.D., et al. Clinical features of patients with cytokine release syndrome after allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: experience of the Research Institute of DoGiT. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya.* 2022; 11(3) (In Russian). DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132.
58. Sandler R.D., Tattersall R.S., Schoemans H., et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020; 11: 524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.

## Информация об авторах

**Потапенко Всеволод Геннадьевич\***, кандидат медицинских наук, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

## Information about the authors

**Vsevolod G. Potapenko\***, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

**Антонов Михаил Михайлович**, кандидат медицинских наук, инфекционист поликлинического отделения СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,  
e-mail: antonovmm@inbox.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6664-9228>

**Антипова Алина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: alina.antipova.dr@icloud.com,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

**Авдошина Дарья Дмитриевна**, инфекционист инфекционного хирургического отделения № 14 СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,  
e-mail: darja\_mikhailovich@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8057-527X-8>

**Гайдукова Инна Зурабиевна**, доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ubp1976@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

**Голощупов Олег Валерьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
e-mail: golocht@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-0736-126>

**Дулаева Эльмира Назаровна**, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3759-4930>

**Забутова Юлия Владиславовна**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: apple01042008@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7709-5222>

**Карягина Елена Викторовна**, заведующая отделением гематологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»,  
e-mail: rosa07@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

**Mikhail M. Antonov**, Cand. Sci. (Med.), Infectiologist, Polyclinic Department, Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin,  
e-mail: antonovmm@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6664-9228>

**Alina S. Antipova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Hematology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,  
e-mail: alina.antipova.dr@icloud.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

**Daria D. Avdoshina**, Infectiologist, Infectious Surgery Department No. 14, Hospital of Infectious Diseases aft. S.P.Botkin,  
e-mail: darja\_mikhailovich@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8057-527X-8>

**Inna Z. Gaidukova**, Dr. Sci (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, examination of temporary disability and quality of Medical care with the course of Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after II Mechnikov,  
e-mail: ubp1976@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

**Oleg V. Goloshchapov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit No. 3 of the R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
e-mail: golocht@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-0736-126>

**Elmira N. Dulaeva**, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3759-4930>

**Julia V. Zabutova**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: apple01042008@yandex.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7709-5222>

**Elena V. Karyagina**, Hematologist, Head of Department of Hematology, Municipal Hospital No. 15,  
e-mail: rosa07@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>



**Котова Наталья Анатольевна**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: kotova80@yahoo.ca  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9297-2991>

**Козыро Валерия Владимировна**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: kameia\_valeria@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6057-3304>

**Кулибаба Татьяна Германовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
e-mail: tatak9@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

**Лاپин Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
e-mail: svlapin@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Мещанинова Светлана Геннадиевна**, заведующая отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,  
e-mail: klinika4anesteziya@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-6780>

**Молчан Алексей Анатольевич**, заведующий отделением анестезиологии-реанимации для онкологических и гематологических больных СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: molchanalex@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3908-6483>

**Павлюченко Елена Сергеевна**, гематолог, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,  
e-mail: pilotssf@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>

**Первакова Маргарита Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
e-mail: margaritalerner@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

**Петрова Марианна Семёновна**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой»; доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,  
e-mail: podagra@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

**Natalia A. Kotova**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: kotova80@yahoo.ca  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9297-2991>

**Valeria V. Kozyro**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: kameia\_valeria@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6057-3304>

**Tatiana G. Kulibaba**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University,  
e-mail: tatak9@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

**Sergei V. Lapin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
e-mail: svlapin@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Svetlana G. Meshhaninova**, Head of Intensive Care Department with the Operating Unit,  
e-mail: klinika4anesteziya@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-6780>

**Alexei A. Molchan**, Head of the Intensive Care Unit for Oncological and Hematological Patients, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: molchanalex@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3908-6483>

**Elena S. Pavluchenko**, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, North-Western State Medical University named after II Mechnikov,  
e-mail: pilotssf@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>

**Margarita Ju. Pervakova**, Cand. Sci. (Med.), doctor of clinical laboratory diagnostics of the Laboratory for the diagnosis of autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
e-mail: margaritalerner@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

**Marianna S. Petrova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of St. Petersburg State Medical Institution Clinical Rheumatology Hospital No. 25 named after V.A. Nasonova, Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care with the course of Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
e-mail: podagra@bk.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

**Потихонова Надежда Александровна**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»;  
e-mail: potnad15lab@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

**Рябчикова Виктория Владимировна**, заведующая отделением онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», e-mail: vikvr@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

**Суркова Елена Аркадьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
e-mail: easurkova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

**Медведева Надежда Вадимовна**, кандидат медицинских наук, гематолог, временно исполняющая обязанности заместителя главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: medv-05@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

**Миронова Ольга Петровна**, кандидат медицинских наук, биолог клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: olga.mir1960@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6122-6912>

**Небелицкая Ольга Владимировна**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: olganebel@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7592-49>

**Нестеров Юрий Александрович**, заведующий отделением интенсивной и эфферентной терапии СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой»,  
e-mail: yur.nesteroff@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7229-0889>

**Самородова Ирина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: irdoc@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

**Серков Александр Валентинович**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: numal@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4473-6546>

**Nadezhda A. Potikhonova**, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory, Russian Scientific Research Hematology and Transfusiology Institute,  
e-mail: potnad15lab@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

**Viktoria V. Ryabchikova**, Head of the Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: vikvr@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

**Elena A. Surkova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
e-mail: easurkova@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

**Nadezhda V. Medvedeva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Acting Deputy Chief Medical Officer Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: medv-05@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

**Olga P. Mironova**, Cand. Sci. (Med.), Biologist of Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: olga.mir1960@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6122-6912>

**Olga V. Nebeliczskaya**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: olganebel@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7592-49>

**Yuriy A. Nesterov**, Head of the Intensive and Efferent Therapy Department, Municipal Clinical Rheumatological hospital No. 25 after V.A. Nasonova,  
e-mail: yur.nesteroff@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7229-0889>

**Irina A. Samorodova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: irdoc@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

**Alexander V. Serkov**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: numal@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4473-6546>

**Скороход Ирина Александровна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: irina\_skor@inbox.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3192-335X>

**Скорюкова Ксения Алексеевна**, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

**Скоробогатова Наталья Владимировна**, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: nv\_skorobogatova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2808-1995>

**Федуняк Иван Павлович**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,  
e-mail: gib30f@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-7762>

**Черноокая Наталья Юрьевна**, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: nata-okaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6745-3685>

**Чагинская Дарья Алексеевна**, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,  
e-mail: dchaginskaya@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2984-9805>

**Новицкий Андрей Викторович**, доктор медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»,  
e-mail: anov1@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8455-9145>

\* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.07.2023

Принята к печати: 14.10.2024

**Irina A. Skorokhod**, Cand. Sci. (Med.) Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3192-335X>

**Ksenia A. Skoryukova**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

**Natalia V. Skorobogatova**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: nv\_skorobogatova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2808-1995>

**Ivan V. Fedunjak**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Hospital of Infectious Diseases named after aft. S.P. Botkin,  
e-mail: gib30f@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-7762>

**Natalia Ju. Chernookaya**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: nata-okaya@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6745-3685>

**Daria A. Chaginskaya**, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,  
e-mail: dchaginskaya@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2984-9805>

**Andrei V. Noviczkiy**, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Municipal Hospital No. 15,  
e-mail: anov1@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8455-9145>

\* **Corresponding author**

Received 18 Jul 2023

Accepted 10 Oct 2024

# РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КОСТНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Осиков М.В.<sup>1,2</sup>, Коробкин Е.А.<sup>1,2\*</sup>, Коробкин А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, г. Челябинск, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Снижение минеральной плотности кости (МПК), развитие остеопении и остеопороза возникают у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). У больных ХЛЛ риск развития переломов костей в результате остеопороза выше по сравнению со здоровыми лицами. Патогенез остеодеструктивного процесса при ХЛЛ мало изучен и может быть обусловлен избыточной генерацией активных форм кислорода и/или угнетением антиокислительной защиты.

**Цель:** исследовать взаимосвязь между показателями окислительного стресса в костной ткани и показателями остеопении у больных ХЛЛ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 48 больных ХЛЛ мужского пола в возрасте 50–70 лет, разделенных, на основании остеоденситометрии (Т-показатель от  $-1,0$  стандартного отклонения (СО) до  $-2,5$  СО), на группу 1 ( $n = 34$ ) без признаков остеопении и группу 2 ( $n = 14$ ) — с признаками остеопении. МПК, Т- и Z-критерии оценивали в поясничном отделе позвоночника, шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости. В гомогенате костной ткани определяли содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) спектрофотометрически в спонтанном и металл-катализируемом режимах, резервно-адаптационный потенциал; общий антиоксидантный статус.

**Результаты.** У 30% больных ХЛЛ выявили остеопению по данным остеоденситометрии в ШПОБК. У больных ХЛЛ и остеопенией в костной ткани наблюдали признаки окислительного стресса: накапливались в спонтанном режиме детекции ранние продукты ОМБ нейтрального и основного характера, поздние продукты нейтрального характера, в индуцированном режиме — ранние и поздние продукты ОМБ нейтрального и основного характера, снижался резервно-адаптационный потенциал, общий антиоксидантный статус. Признаки остеопении в ШПОБК у больных ХЛЛ нарастали по мере увеличения содержания в костной ткани ранних и поздних продуктов ОМБ в спонтанном и в металл-индуцированном режиме детекции, снижения общего антиоксидантного статуса в костной ткани.

**Заключение.** На основании полученных данных возможна модернизация диагностических критериев и терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, минеральная плотность кости, остеопения, окислительный стресс, окислительная модификация белков, редокс-статус

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Осиков М.В., Коробкин Е.А., Коробкин А.В. Роль окислительного стресса в костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):442–450. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-442-450>

# THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN BONE TISSUE IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Osikov M.V.<sup>1,2</sup>, Korobkin E.A.<sup>1,2\*</sup>, Korobkin A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 454048, Chelyabinsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** A decrease in bone mineral density (BMD), the development of osteopenia and osteoporosis is observed in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Patients with CLL are at a higher risk of developing fractures due to osteoporosis compared to healthy age-matched individuals. The pathogenesis of the osteodestructive process in CLL has been poorly studied and may be associated with excessive generation of reactive oxygen species and/or inhibition of antioxidant defense.

**Aim:** to investigate the relationship between indicators of oxidative stress in bone tissue and indicators of osteopenia in patients with CLL.

**Materials and methods.** The study included 48 male patients with CLL aged 50–70 years, divided into group 1 ( $n = 34$ ) without signs of osteopenia and group 2 ( $n = 14$ ) with signs of osteopenia based on osteodensitometry (T-score from  $-1.0$  SD to  $-2.5$  SD). BMD, T- and Z-scores were assessed in the lumbar spine, proximal femoral neck (PFC), and proximal femur. In the bone tissue homogenate, the content of products of oxidative modification of proteins (OMP) was determined spectrophotometrically in spontaneous and metal-catalyzed modes, reserve-adaptation potential, and general antioxidant status.

**Results.** Osteopenia was detected in 30 % of patients with CLL according to osteodensitometry in the neck of the proximal femur. In patients with CLL and osteopenia, signs of oxidative stress were observed in the bone tissue: early OMP products of a neutral and basic nature, late products of a neutral nature accumulated in the spontaneous detection mode; early and late OMP products of a neutral and basic nature accumulated in the induced mode; reserve-adaptive potential, the general antioxidant status decreased. Signs of osteopenia in the PFC in patients with CLL in the femoral neck increased as the content of early and late OMP products in the bone tissue increased in spontaneous and metal-induced detection modes, and the general antioxidant status in the bone tissue decreased.

**Conclusion.** Based on the data obtained, it is possible to modernize diagnostic criteria and therapeutic approaches.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, bone mineral density, osteopenia, oxidative stress, oxidative modification of proteins, redox status

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

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Osikov M.V., Korobkin E.A., Korobkin A.V. The role of oxidative stress in bone tissue in the pathogenesis of osteopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024;69(4):442–450 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-442-450>

## Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов — это опухоль, происходящая из малых В-лимфоцитов. Два этих заболевания обычно объединяют в одну нозологическую форму [1]. Согласно эпидемиологическим данным, ежегодная заболеваемость ХЛЛ в европейских странах составляет

5 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в России заболеваемость меньше — 3 случая на 100 тыс. населения, без тенденции к увеличению за последние 5 лет [2]. ХЛЛ является второй по распространенности злокачественной опухолью в группе онкогематологических заболеваний. При ХЛЛ чаще, чем при его от-

сутствии в аналогичных возрастных группах, встречаются остеопороз и связанные с ним переломы костей в результате снижения минеральной плотности кости (МПК) [3]. Остеопороз регистрировали у 16%, а остеопению — у 35% больных ХЛЛ [4]. Однако риск развития остеопоротических компрессионных переломов позвонков как при наличии ХЛЛ, так и без опухоли не отличался [5].

В патогенезе остеопороза при ХЛЛ ключевым является межклеточное взаимодействие клеток стромы с опухолевыми лимфоцитами, что может сопровождаться окислительным стрессом. При ХЛЛ в опухолевых клетках увеличено количество митохондрий, происходит окислительное фосфорилирование и генерация активных форм кислорода (АФК). Указанные изменения могут быть связаны с мутацией TP53, увеличением синтеза гемоксигеназы-1, активацией дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая, таким образом, порочный круг окислительного стресса при ХЛЛ [6–8]. Устойчивость опухолевых клеток при ХЛЛ к окислительному стрессу обеспечивается высоким содержанием внутриклеточных тиолов, глутатиона и металлотioneинов, которые связывают АФК, что ингибирует апоптоз опухолевых клеток, приводит к разрастанию опухоли [9].

В первую очередь окислительной модификации подвергаются молекулы белков, что напрямую зависит от интенсивности воздействия АФК и может приводить к повреждению окружающих клеток и тканей. Содержание в тканях продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), в частности 2,4-динитрофенилгидразонов, отражает баланс между прооксидантами и антиоксидантами, скоростью окисления и деструкции белков; повышенное содержание продуктов ОМБ определяется при многих онкологических заболеваниях, что позволяет использовать их в качестве маркера окислительного стресса [10]. Продукты ОМБ принимают участие в активации генов, содержащих антиоксидант-респонсивные элементы [10]. Тем не менее механизм поражения костей скелета при ХЛЛ остается недостаточно изученным, в связи с чем требуется дальнейшее изучение остеодеструктивного синдрома при ХЛЛ для расширения диагностических критериев и модернизации лечения.

Цель работы — исследовать взаимосвязь содержания продуктов ОМБ, антиоксидантного статуса в костной ткани и показателей минеральной плотности кости у больных ХЛЛ.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», соответствовало этическим нормам и требованиям, одобрено этическим комитетом (протокол № 3 от 10.04.2023).

В исследование были включены 3 группы обследуемых: 1-я группа (контрольная группа) была представлена 14 условно здоровыми мужчинами; в группу 2 были включены 54 больных ХЛЛ без снижения МПК, в группу 3 — 22 больных ХЛЛ со снижением МПК. Все больные ХЛЛ были мужского пола в возрасте 50–70 лет, у них был впервые верифицирован ХЛЛ и до включения в исследования они не получали лечения. Условно здоровые лица из контрольной группы были сопоставимых по возрасту с больными ХЛЛ. Диагнозом ХЛЛ устанавливали с помощью иммунофенотипирования клона лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, легких цепей иммуноглобулинов каппа или лямбда) на проточном цитофлуориметре «BD FACSCanto II» («BD Biosciences», США). По классификации J. L. Binet и соавт. [11] стадии А соответствовали 28 (37%) больных, стадии В — 36 (47%) больных и стадии С — 12 (16%) больных. Средняя длительность заболевания до включения в исследование составила 10,5 мес. В контрольную группу были включены 14 условно здоровых мужчин (группа 1), сопоставимых по возрасту. В связи с постменопаузальным остеопорозом у женщин, развивающимся в том же диапазоне возраста, исследование проводили только среди мужчин.

К критериям исключения относили терминальные стадии хронических заболеваний внутренних органов, заболевания эндокринной системы, длительное лечение кортикостероидами, ВИЧ-инфекцию, невозможность самообслуживания.

Остеоденситометрию проводили на денситометре «DEXXUM 3» («OsteoSys Co», Южная Корея), оценивали МПК, T-критерий, Z-критерий в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). Во всех группах рассчитывали риск перелома костей в ближайшие 10 лет с помощью международного общепринятого инструмента оценки риска переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) [12].

По данным остеоденситометрии, больные ХЛЛ с нормальной МПК (T- и Z-критерий  $\geq -1,0$  стандартного отклонения (СО)) составили группу 2 ( $n = 54$ ), в группу 3 ( $n = 22$ ) были включены больные с признаками остеопении (T- и Z-критерий от  $-1,0$  до  $-2,5$  СО). В соответствии с классификацией J. L. Binet и соавт. [11] у 6 (21%) из 28 больных установлена остеопения на стадии А, у 12 (33%) из 36 на стадии В и у 6 (50%) из 12 больных на стадии С [11]. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ): группа 1 — 59,0 [55,7; 63,5] года, группа 2 — 62,0 [59,7; 65,3] года, группа 3 — 65,0 [59,0; 66,1] года.

В группах 2 и 3 для получения костного мозга и подтверждения диагноза выполнена трепанобиопсия гребня подвздошной кости. Костную ткань гомогенизировали с 0,9% раствором натрия хлорида в течение 3 мин

при температуре 4 °С (1:10). Содержание продуктов ОМБ в гомогенате кости определяли на спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО-Спектр», Россия) по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей регистрацией альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра и в области видимого света [13]. Карбонильные производные окисленных белков регистрировали на следующих длинах волн в ультрафиолетовой части спектра: АДНФГ — 230, 254, 270, 280, 356 нм; КДНФГ — 363, 370 нм; в области видимого света: АДНФГ — 428, 430 нм; КДНФГ — 434, 524, 530, 535 нм. Результат выражали в единицах оптической плотности на мг белка (у.е./мг).

Для оценки металл-индуцированной ОМБ активировали окисление белков гидроксильным радикалом  $\text{OH}^\bullet$  в реакции Фентона, используя реакционную смесь, содержащую приготовленные *ex tempore* растворы  $\text{FeSO}_4$  (10 мМ), перекиси водорода (0,3 мМ) и ЭДТА (10 мМ). Резервно-адаптационный потенциал (РАП) рассчитывали как отношение результатов измерения продуктов спонтанного окисления к индуцированному, принимая результаты измерения индуцированного за 100%. Оценку общего антиоксидантного статуса (ОАС) в костной ткани проводили путем количественного определения общего содержания антиоксидантов в гомогенате костной ткани на автоматическом анализаторе «Chem Well 2910 Combi» («Awareness Technology», США) с помощью тест-системы «В-7501 Общий антиоксидантный статус» («Вектор-Бест», Россия).

**Статистический анализ.** Результаты обрабатывали с использованием «IBM SPSS Statistics v. 23» («SPSS: An IBM Company», США), представляли в виде медианы и межквартильного диапазона (Ме [МКИ]). Значимость различий оценивали при помощи критериев Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни. Для выявления связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (R), для определения силы связи — шкалу Чеддока. Отличия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Анализ показателей остеоденситометрии во всех группах с учетом возраста показал, что у больных ХЛЛ и остеопенией (группа 3,  $n = 22$ , 29%) значимо снижены в проксимальном отделе бедренной кости  $T$ -критерий (медиана группы 3 была в 4,2 раза меньше в сравнении с группой 1 и в 16 раз — в сравнении с группой 2),  $Z$ -критерий (медиана группы 3 была 3,8 раза меньше в сравнении с медианой группы 1 и в 4 раза в сравнении с медианой группы 2), МПК (медиана группы 3 была на 8% меньше в сравнении с медианой группы 1 и на 9% меньше в сравнении с медианой группы 2); в ШПОБК —  $T$ -критерий (медиана в группе

3 была в 8 раз меньше в сравнении с медианой группы 1 и в 5,6 раз меньше в сравнении с медианой группы 2),  $Z$ -критерий (медиана в группе 3 была в 2,5 раза меньше в сравнении с медианой группы 1 и в 2 раза меньше в сравнении с медианой группы 2), МПК (медиана группы 3 была на 16% меньше в сравнении с медианой группы 1 и на 14% меньше в сравнении с медианой группы 2); в поясничных позвонках —  $T$ -критерий (медиана в группе 3 была в 4,8 раз меньше в сравнении с медианами групп 1 и 2),  $Z$ -критерий (медиана группы 3 была на 100% меньше в сравнении с медианами групп 1 и 2), МПК (медиана группы 3 была на 9,5% меньше в сравнении с медианой группы 1 и на 12% в сравнении с медианой группы 2) (табл. 1).

Риск десятилетней вероятности перелома костей скелета, рассчитанный по алгоритму FRAX и включающий показатель МПК во всех группах, был сопоставим ( $p > 0,05$ ). Несмотря на значимые изменения МПК,  $T$ -критерия,  $Z$ -критерия в исследуемых локализациях, только в ШПОБК в группе 3 медиана  $T$ -критерия соответствовала остеопении согласно Национальным рекомендациям [14].

Выраженность окислительного стресса в костной ткани у больных ХЛЛ оценивали по содержанию карбонильных продуктов ОМБ и общего антиоксидантного статуса. В костной ткани у больных ХЛЛ и остеопенией в спонтанном режиме статистически значимо было увеличено суммарное количество продуктов ОМБ (медиана группы 3 на 51% больше по сравнению с медианой группы 2) (табл. 2). В группе 3 в спонтанном режиме было значимо увеличено суммарное количество АДНФГ (медиана группы 3 на 50% больше по сравнению с медианой группы 2) — маркеров ранней фрагментации белковых молекул, характеризующих начальный этап окислительного стресса, а также суммарное количество КДНФГ — поздних продуктов модификации белков, свидетельствующих о тяжелой степени окислительного стресса (медиана группы 3 на 47% больше по сравнению с медианой группы 2).

Анализ содержания ранних продуктов ОМБ в костной ткани в спонтанном режиме детекции позволил установить, что их увеличение происходит в ультрафиолетовой части спектра (медиана группы 3 на 49% больше по сравнению с медианой группы 2) и видимой части спектра (медиана группы 3 на 47% больше по сравнению с медианой группы 2), что соответствует продуктам нейтрального и основного происхождения. Анализ содержания поздних продуктов ОМБ в спонтанном режиме выявил значимое повышение содержания в костной ткани только аминокислотных остатков нейтрального генеза (медиана группы 3 на 50% больше по сравнению с медианой группы 2).

Анализ содержания продуктов окислительной деградации белков в костной ткани у больных ХЛЛ в ме-

**Таблица 1.** Риск переломов и показатели остеоденситометрии у больных ХЛЛ (Me [МКИ])

**Table 1.** Fracture risk and osteodensitometry indices in patients with CLL (Me [IQR])

Показатели Indicators	Группа 1 (n = 18) Group 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 54) Group 2 (n = 54)	Группа 3 (n = 22) Group 3 (n = 22)
<b>FRAX, %</b>	28,50 [25,60; 30,00]	28,20 [26,80; 30,50]	28,70 [23,00; 30,10]
<b>МПК ПОП, г/см<sup>2</sup></b> BMD LS, g/cm <sup>2</sup>	1,31 [0,70; 3,00]	1,35 [1,21; 1,52]	1,18 [1,06; 1,34]*#
<b>T-кр. ПОП, СО</b> T-sc. LS, SD	1,15 [0,70; 3,00]	1,15 [-0,10; 2,55]	-0,30 [-1,30; 1,00]*#
<b>Z-кр. ПОП, СО</b> Z-sc. LS, SD	1,30 [0,80; 3,00]	1,45 [0,40; 2,90]	0,00 [-1,10; 1,40]*#
<b>МПК ШПОБК, г/см<sup>2</sup></b> BMD PFN, g/cm <sup>2</sup>	1,05 [-0,20; 0,50]	1,03 [0,99; 1,06]	0,88 [0,80; 0,93]*#
<b>T-кр. ШПОБК, СО</b> T-sc. PFN, SD	0,20 [-0,20; 0,50]	-0,25 [-0,60; -0,05]	-1,40 [-2,00; -1,10]*#
<b>Z-кр. ШПОБК, СО</b> Z-sc. PFN, SD	0,90 [0,10; 1,10]	0,60 [0,35; 1,00]	-0,60 [-1,00; 0,00]*#
<b>МПК ПОБК, г/см<sup>2</sup></b> BMD PFB, g/cm <sup>2</sup>	1,07 [-0,10; 0,50]	1,08 [1,04; 1,13]	0,98 [0,83; 1,01]*#
<b>T-кр. ПОБК, СО</b> T-sc. PFB, SD	0,25 [-0,10; 0,50]	-0,05 [-0,40; 0,35]	-0,80 [-2,00; -0,60]*#
<b>Z-кр. ПОБК, СО</b> Z-sc. PFB, SD	0,07 [0,88; 2,40]	0,60 [0,20; 1,00]	-0,20 [-1,30; -0,10]*#

Примечания: \* статистически значимые (p < 0,05) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни, # с группой 2.

Notes: \* statistically significant (p < 0.05) differences with group 1 according to the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney criteria, # with group 2.

талл-индуцированном режиме показал, что в группе 3 увеличено суммарное количество ОМБ (медиана группы 3 на 36% больше по сравнению с медианой группы 2). При этом содержание АДНФГ было значимо выше на 34%, а КДНФГ — на 40% при сравнении медиан групп 3 и 2, что характеризует металл-зависимый окислительный стресс за счет ранних и поздних продуктов ОМБ. При анализе ранних продуктов ОМБ в костной ткани в индуцированном режиме отмечено значимое увеличение в ультрафиолетовой части спектра аминокислотных остатков нейтрального происхождения (медиана группы 3 на 33% больше по сравнению с медианой группы 2) и в видимой части спектра аминокислотных остатков основного происхождения (медиана группы 3 на 34% больше по сравнению с медианой группы 2). Значимо высокие показатели КДНФГ костной ткани в металл-катализируемом режиме регистрировались в ультрафиолетовой части спектра (медиана группы 3 на 40% больше по сравнению с медианой группы 2) и видимой части спектра (медиана группы 3 на 30% больше по сравнению с медианой группы 2). У больных ХЛЛ и остеопенией значимо снижался РАП (на 33% при сравнении медиан) — это связано с накоплением ранних и поздних карбонильных производных белков в спонтанном режиме. У больных ХЛЛ и остеопенией был снижен общий антиоксидантный статус (медиана на 30% меньше по сравнению с медианой группы 2).

Проведен корреляционный анализ между показателями МПК, T- и Z-критериями в ШПОБК — ло-

кализации с признаками остеопении и показателями окислительного стресса в костной ткани (табл. 3). Выявлены значимые взаимосвязи: умеренной силы обратная связь между МПК и содержанием КДНФГ в спонтанном режиме, суммарным содержанием продуктов ОМБ, ранними, поздними продуктами ОМБ в металл-катализируемом режиме. Высокой силы обратная связь обнаружена между T-, Z-критериями и суммарным содержанием продуктов ОМБ, содержанием АДНФГ в спонтанном режиме. Прямые связи обнаружены между общим антиоксидантным статусом в костной ткани и МПК (выраженной силы), T-критерием (выраженной силы), Z-критерием (умеренной силы).

## Обсуждение

При остеоденситометрии T-критерий представляет стандартное отклонение от среднего значения пиковой костной массы в определенном участке скелета и используется для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Z-критерий представляет стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у лиц той же возрастной группы [14]. При ХЛЛ снижение МПК чаще всего начинается с проксимальных отделов бедренной кости, постепенно переходя на позвончик и другие костные структуры, причем тяжесть заболевания коррелирует со снижением МПК [15]. При ХЛЛ уменьшение концентраций в сыворотке фосфора, витамина D и тестостерона ниже референсных значений и накопление продуктов окислительной деструкции липидов в костной ткани способствуют



**Таблица 2.** Показатели окислительного стресса костной ткани у больных ХЛЛ (Me [МКИ])  
**Table 2.** Indicators of oxidative stress of bone tissue in patients with CLL (Me [IQR])

Показатели Indicators	Группа 2 (n = 54) Group 2 (n = 54)	Группа 3 (n = 22) Group 3 (n = 22)	P
<b>СП S ОМБ, у.е./мг белка</b> SP S OMP, c. u./mg protein	9,99 [9,14; 15,07]	20,27 [20,23; 24,79]	0,001
<b>СП S АДНФГ, у.е./мг белка</b> SP S ADNPH, c. u./mg protein	9,21 [8,44; 13,29]	18,54 [18,03; 21,81]	0,001
<b>СП S АДНФГ, уф, у.е./мг белка</b> SP S ADNPH, uv, c. u./mg protein	9,11 [8,33; 12,74]	17,95 [17,22; 20,43]	0,001
<b>СП S АДНФГ, вс, у.е./мг белка</b> SP S ADNPH, vl, c. u./mg protein	0,43 [0,11; 0,65]	0,81 [0,59; 1,11]	0,001
<b>СП S КДНФГ, у.е./мг белка</b> SP S KDNPH, c. u./mg protein	1,16 [0,71; 1,43]	2,21 [1,72; 2,51]	0,001
<b>СП S КДНФГ, уф, у.е./мг белка</b> SP S KDNPH, uv, c. u./mg protein	1,06 [0,71; 1,41]	2,15 [1,69; 2,41]	0,001
<b>СП S КДНФГ, вс, у.е./мг белка</b> SP S KDNPH, vl, c. u./mg protein	0,02 [0,01; 0,06]	0,05 [0,03; 0,09]	0,254
<b>МК S ОМБ, у.е./мг белка</b> MC S OMP, c. u./mg protein	171,32 [146,78; 188,64]	266,84 [247,76; 288,76]	0,001
<b>МК S АДНФГ, у.е./мг белка</b> MC S ADNPH, c. u./mg protein	124,82 [108,38; 132,82]	189,08 [173,64; 203,51]	0,001
<b>МК S АДНФГ, уф, у.е./мг белка</b> MC S ADNPH, uv, c. u./mg protein	86,11 [73,75; 92,15]	128,42 [119,65; 141,63]	0,001
<b>МК S АДНФГ, вс, у.е./мг белка</b> MC S ADNPH, vl, c. u./mg protein	38,72 [31,24; 40,78]	57,94 [53,98; 64,43]	0,001
<b>МК S КДНФГ, у.е./мг белка</b> MC S KDNPH, c. u./mg protein	47,19 [41,21; 55,82]	77,76 [74,12; 85,24]	0,001
<b>МК S КДНФГ, уф, у.е./мг белка</b> MC S KDNPH, uv, c. u./mg protein	43,78 [38,41; 52,05]	72,39 [69,23; 79,64]	0,001
<b>МК S КДНФГ, вс, у.е./мг белка</b> MC S KDNPH, vl, c. u./mg protein	3,73 [3,01; 4,23]	5,36 [4,89; 6,08]	0,001
<b>РАП/RAP, %</b>	93,33 [90,35; 94,71]	62,53 [59,99; 70,56]	0,001
<b>ОАС, ммоль/л</b> TAS, mmol/l.	0,88 [0,81; 1,04]	0,61 [0,49; 0,62]	0,001

Примечания: p — статистически значимые различия между группами по критерию Манна — Уитни, СП — спонтанный режим спектрофотометрии, МК — металл-катализируемый режим спектрофотометрии, S — суммарное содержание продуктов ОМБ, АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидразоны, КДНФГ — кетон-динитрофенилгидразоны, уф, у.е./мг — продукты, определяемые в ультрафиолетовой области спектра в единицах оптической плотности на мг белка, вс, у.е./мг — продукты, определяемые в видимой области спектра в единицах оптической плотности на 1 мг белка.  
 Notes: p — statistically significant differences between groups according to the Mann-Whitney test, SP — spontaneous mode, MC — metal-catalyzed mode, S — total content of products OMP, ADNPH — aldehyde-dinitrophenylhydrazones, KDNPH — ketone-dinitrophenylhydrazones, uv, c. u./mg — products determined in the ultraviolet region of the spectrum in units of optical density per mg of protein, vl, c. u./mg — products determined in the visible light in units of optical density per 1 mg of protein.

снижению МПК и развитию остеопении у мужчин в возрасте 50–70 лет [16].

Обнаруженное у больных ХЛЛ увеличение содержания продуктов ОМБ и снижение общего антиоксидантного статуса в костной ткани, а также ассоциации между данными показателями и показателями остеоденситометрии могут отражать влияние окислительного стресса на клетки стромы костной ткани, роль окислительного стресса у больных ХЛЛ в патогенезе остеопении. Опухолевые лимфоциты способны синтезировать большое количество АФК и косвенно усиливать свою антиоксидантную защиту через активацию изоформ супероксиддисмутазы (SOD1 (Cu/Zn SOD), SOD2 (Mn-SOD)), системы тиоредоксина и ферментного каскада, индуцирующего биосинтез и рециркуляцию глутатиона [17]. Показатель ОАС отражает

содержание и/или активность ферментных и неферментных антиоксидантов (альбумин, глутатионы, мочевиная кислота, билирубин, убихинон, витамины А, Е, С, флавоноиды и др.). Особенностью генерации АФК в клетках ХЛЛ являются низкие значения НАДФН-оксидазы 2-го типа, в частности ее каталитической субъединицы gp91phox, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высокой степенью окислительного фосфорилирования [18]. Кроме этого, p53 участвует в регуляции метаболизма, аутофагии, ферроптоза, а его мутация может приводить к изменениям реализации антиоксидантного статуса, иммунного и воспалительного ответа [19, 20].

Сигнальные пути, запускаемые АФК, регулируют пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток, тем самым влияя на продолжительность

**Таблица 3.** Коэффициенты корреляции между показателями денситометрии и окислительного стресса в костной ткани у больных ХЛЛ и признаками остеопении (группа 3)

**Table 3.** Correlation coefficients between densitometry and oxidative stress in bone tissue in patients with CLL and signs of osteopenia (group 3)

Показатели Indicators	T-кр. ШПОБК, СО T-sc. PFN, SD	Z-кр. ШПОБК, СО Z-sc. PFN, SD	МПК ШПОБК, г/см <sup>2</sup> BMD PFN, g/cm <sup>2</sup>
СП S ОМБ, у.е./мг белка SP S OMP, c. u./mg protein	-0,81*	-0,81*	-0,03
СП S АДНФГ, у.е./мг белка SP S ADNPFH, c. u./mg protein	-0,80*	-0,81*	-0,03
СП S КДНФГ, у.е./мг белка SP S KDNPH, c. u./mg protein	-0,05	-0,05	-0,31*
МК S ОМБ, у.е./мг белка MC S OMP, c. u./mg protein	0,12	0,13	-0,38*
МК S АДНФГ, у.е./мг белка MC S ADNPFH, c. u./mg protein	0,13	0,12	-0,38*
МК S КДНФГ, у.е./мг белка MC S KDNPH, c. u./mg protein	0,13	0,12	-0,38*
РАП/RAP, %	R = -0,07	R = -0,01	R = -0,08
ОАС, ммоль/л TAS, mmol/L	R = 0,51*	R = 0,45*	R = 0,51*

Примечания: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R). \* p < 0,05.

Notes: the values of Spearman's correlation coefficient (R) are given. \* p < 0.05.

жизни остеобластов. Митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), такие как терминальная киназа с — Jun-N-киназа (JNK), регулируемая внеклеточными сигналами (ERK1/2), и p38 участвуют в апоптозе остеобластов [21]. АФК не только напрямую усиливают дифференцировку остеокластов, но также взаимодействуют с остеобластами, регулируя образование и дифференцировку остеокластов [22].

В совокупности эти данные позволяют предположить, что АФК могут ингибировать дифференцировку остеобластов и, следовательно, образование кости, стимулировать дифференцировку остеокластов и остеокластогенез. Считается, что влияние окислительного стресса на различные типы клеток и их взаимодействие играют важную роль в дисфункции костного гомеостаза, включая остеогенез, индуцированный остеобластами, и активацию остеокластогенеза, тем самым приводя к остеопорозу [22]. В частности, угнетению остеобластогенеза способствуют высокие концентрации АФК (гидроксильный радикал, гидроксид-ион, триплетный кислород, супероксид-анион, пероксид-ион, перекись водорода, оксид азота), активация сигнального пути JNK, усиление экспрессии проапоптотических генов, таких как каспаза-3, лиганд Fas и каспаза-9, что приводит к экспрессии RANKL и дифференцировке остеокластов [21]. Например, перекись водорода стимулирует сигнальный путь ERK в стромальных клетках, что усиливает экспрессию Вах и гиперполяризацию потенциала митохондриальной мембраны, приводит к апоптозу

остеобластов [21]. Клетки ХЛЛ сами могут синтезировать АФК и модифицировать свою антиоксидантную защиту [23]. Прямой контакт стромальных клеток с АФК, генерируемыми злокачественными В-клетками, вызывает изменения в экспрессии генов (аконитаза-2, амило-альфа-1, 6-глюкозидаза, изоцитратдегидрогеназа-1, АТФ-цитратлиаза, фумаратгидратаза-1, гликогенсинтаза-2, сукцинат-КоА-лигаза), метаболически активных ферментов, активируя гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, сдвигая баланс между свободнорадикальным окислением, генерацией АФК и антиоксидантной защитой в стромальных клетках, что ведет к нарушению образования остеобластов, активации остеокластогенеза, снижению МПК и развитию остеопении [24].

Таким образом, у 30% больных ХЛЛ выявлена остеопения в ШПОБК. У больных ХЛЛ и остеопенией в костной ткани наблюдались признаки окислительного стресса: накапливались в спонтанном режиме детекции ранние продукты ОМБ нейтрального и основного характера, поздние продукты нейтрального характера, в индуцированном режиме — ранние и поздние продукты окислительной модификации белков нейтрального и основного характера, снижался РАП, снижался общий антиоксидантный статус. Признаки остеопении в ШПОБК у больных ХЛЛ нарастали по мере увеличения содержания в костной ткани ранних и поздних продуктов ОМБ в спонтанном и в металл-индуцированном режиме детекции, снижения общего антиоксидантного статуса в костной ткани.

## Литература

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22(3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). МЗ РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». М., 2023. 275 с.
3. Brander M., Oeffinger K.C., Greiner M.A., Dinan M.A. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.* 2020; 38(Suppl 15): e24050. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e24050.
4. Petty L., Stephens D., Sharma A. Risk Factors for Fragility Fractures in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cureus.* 2024; 16(2): e54774. DOI: 10.7759/cureus.54774.
5. Desai A., Kuritzky B., Castillo J.J., Olszewski A.J. Vertebral Compression Fractures in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Incidence and Risk Factors. *Blood.* 2012; 120(21): 4586. DOI: 10.1182/blood.V120.21.4586.4586.
6. Czeglé I., Gray A.L., Wang M., et al. Mitochondria and Their Relationship with Common Genetic Abnormalities in Hematologic Malignancies. *Life.* 2021; 11(12): 1351. DOI: 10.3390/life11121351.
7. Sadeghi M., Fathi M., Navashenaq G.J., et al. The prognostic and therapeutic potential of HO-1 in leukemia and MDS. *Cell Commun Signal.* 2023; 21(1): 57. DOI: 10.1186/s12964-023-01074-8.
8. Barbato A., Scandura G., Puglisi F., et al. Mitochondrial Bioenergetics at the Onset of Drug Resistance in Hematological Malignancies: An Overview. *Front Oncol.* 2020; 10: 604143. DOI: 10.3389/fonc.2020.604143.
9. Kuo C.L., Ponneri Babuhasankar A., Lin Y.C., et al. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend? *J Biomed Sci.* 2022; 29(1): 74. DOI: 10.1186/s12929-022-00859-2.
10. Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y., et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023; 97(10): 2499–574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981; 48(1): 198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
12. Leslie W.D., Lix L.M., Johansson H., et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011; 22(3): 839–47. DOI: 10.1007/s00198-010-1461-5.
13. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации; ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава. Рязань: РИО РязГМУ, 2014. 60 с.
14. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бiryukova Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(2): 4–47. DOI: 10.14341/osteo12930.
15. Giannoni P., Marini C., Cutrona G., et al. Unraveling the Bone Tissue Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers.* 2023; 15(20): 5058. DOI: 10.3390/cancers15205058.
16. Осиков М.В., Коробкин Е.А., Димов Г.П. Продукты перекисидации липидов в костной ткани как маркеры остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2024; 68(1): 48–54. DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.48-54.

## References

1. Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritsky A.Y., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations. *Modern Oncology.* 2020; 22(3): 24–44 (In Russian). DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O., Lisichnikova I.V. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality); National Medical Research Radiological Centre of the Ministry Of Health of the Russian Federation. Moscow, 2023. 275 p. (In Russian).
3. Brander M., Oeffinger K.C., Greiner M.A., Dinan M.A. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.* 2020; 38(Suppl 15): e24050. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e24050.
4. Petty L., Stephens D., Sharma A. Risk Factors for Fragility Fractures in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cureus.* 2024; 16(2): e54774. DOI: 10.7759/cureus.54774.
5. Desai A., Kuritzky B., Castillo J.J., Olszewski A.J. Vertebral Compression Fractures in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Incidence and Risk Factors. *Blood.* 2012; 120(21): 4586. DOI: 10.1182/blood.V120.21.4586.4586.
6. Czeglé I., Gray A.L., Wang M., et al. Mitochondria and Their Relationship with Common Genetic Abnormalities in Hematologic Malignancies. *Life.* 2021; 11(12): 1351. DOI: 10.3390/life11121351.
7. Sadeghi M., Fathi M., Gholizadeh Navashenaq J., et al. The prognostic and therapeutic potential of HO-1 in leukemia and MDS. *Cell Commun Signal.* 2023; 21(1): 57. DOI: 10.1186/s12964-023-01074-8.
8. Barbato A., Scandura G., Puglisi F., et al. Mitochondrial Bioenergetics at the Onset of Drug Resistance in Hematological Malignancies: An Overview. *Front Oncol.* 2020; 10: 604143. DOI: 10.3389/fonc.2020.604143.
9. Kuo C.L., Ponneri Babuhasankar A., Lin Y.C., et al. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend? *J Biomed Sci.* 2022; 29(1): 74. DOI: 10.1186/s12929-022-00859-2.
10. Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y., et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023; 97(10): 2499–574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981; 48(1): 198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
12. Leslie W.D., Lix L.M., Johansson H., et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011; 22(3): 839–47. DOI: 10.1007/s00198-010-1461-5.
13. Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V. A method for a comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids: methodological recommendations; Ryazan State Medical University – Ryazan: RIO RyazGMU; 2014. 60 p. (In Russian).
14. Belaya J.E., Belova K.Y., Biryukova E.V., et al. Federal clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos I Osteopathii.* 2021; 24(2): 4–47 (In Russian). DOI: 10.14341/osteo12930.
15. Giannoni P., Marini C., Cutrona G., Sambuceti GM, et al. Unraveling the Bone Tissue Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers.* 2023; 15(20): 5058. DOI: 10.3390/cancers15205058.
16. Osikov M.V., Korobkin E.A., Dimov G.P. Products of lipid peroxidation in bone tissue as markers of osteopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2024; 68(1): 48–54 (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.48-54.

17. Pagano M.A., Frezzato F., Visentin A., et al. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*. 2022; 14(19): 4881. DOI: 10.3390/cancers14194881.
18. Darwiche W., Gomila C., Ouled-Haddou H., et al. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020; 39(1): 228. DOI: 10.1186/s13046-020-01738-0.
19. Krishnaraj J., Yamamoto T., Ohki R. p53-Dependent Cytoprotective Mechanisms behind Resistance to Chemo-Radiotherapeutic Agents Used in Cancer Treatment. *Cancers*. 2023; 15(13): 3399. DOI: 10.3390/cancers15133399.
20. Corazzari M., Collavin L. Wild-type and mutant p53 in cancer-related ferroptosis. A matter of stress management? *Front Genet*. 2023; 14: 1148192. DOI: 10.3389/fgene.2023.1148192.
21. Zhu C., Shen S., Zhang S., et al. Autophagy in Bone Remodeling: A Regulator of Oxidative Stress. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 898634. DOI: 10.3389/fendo.2022.898634.
22. Marques-Carvalho A., Kim H.N., Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology. *Bone Rep*. 2023; 19: 101664. DOI: 10.1016/j.bonr.2023.101664.
23. Sciacotta R., Gangemi S., Penna G., et al. Potential New Therapies "ROS-Based" in CLL: An Innovative Paradigm in the Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Antioxidants*. 2024; 13(4): 475. DOI: 10.3390/antiox13040475.
24. von Heydebrand F., Fuchs M., Kunz M., et al. Protein kinase C- $\beta$ -dependent changes in the glucose metabolism of bone marrow stromal cells of chronic lymphocytic leukemia. *Stem Cells*. 2021; 39(6): 819–30. DOI: 10.1002/stem.3352.

### Информация об авторах

**Осиков Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,  
e-mail: prof.osikov@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Коробкин Егор Александрович\***, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гематолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,  
e-mail: doktore77@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

**Коробкин Александр Владимирович**, кандидат медицинских наук, главный внештатный гематолог Челябинской области, заведующий отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,  
e-mail: akoro@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 15.11.2024

Принята к печати: 02.12.2024

17. Pagano M.A., Frezzato F., Visentin A., et al. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*. 2022; 14(19): 4881. DOI: 10.3390/cancers14194881.
18. Darwiche W., Gomila C., Ouled-Haddou H., et al. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020; 39(1): 228. DOI: 10.1186/s13046-020-01738-0.
19. Krishnaraj J., Yamamoto T., Ohki R. p53-Dependent Cytoprotective Mechanisms behind Resistance to Chemo-Radiotherapeutic Agents Used in Cancer Treatment. *Cancers*. 2023; 15(13): 3399. DOI: 10.3390/cancers15133399.
20. Corazzari M., Collavin L. Wild-type and mutant p53 in cancer-related ferroptosis. A matter of stress management? *Front Genet*. 2023; 14: 1148192. DOI: 10.3389/fgene.2023.1148192.
21. Zhu C., Shen S., Zhang S., et al. Autophagy in Bone Remodeling: A Regulator of Oxidative Stress. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 898634. DOI: 10.3389/fendo.2022.898634.
22. Marques-Carvalho A., Kim H.N., Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology. *Bone Rep*. 2023; 19: 101664. DOI: 10.1016/j.bonr.2023.101664.
23. Sciacotta R., Gangemi S., Penna G., et al. Potential New Therapies "ROS-Based" in CLL: An Innovative Paradigm in the Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Antioxidants*. 2024; 13(4): 475. DOI: 10.3390/antiox13040475.
24. von Heydebrand F., Fuchs M., Kunz M., Voelkl S., et al. Protein kinase C- $\beta$ -dependent changes in the glucose metabolism of bone marrow stromal cells of chronic lymphocytic leukemia. *Stem Cells*. 2021 Jun; 39(6): 819–30. DOI: 10.1002/stem.3352.

### Information about the authors

**Mikhail V Osikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Pathophysiology Department at the South State Medical University, Head of scientific department at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,  
e-mail: prof.osikov@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Egor A. Korobkin\***, Assistant Professor of Pathophysiology Department at the South State Medical University; Hematologist at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,  
e-mail: doktore77@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

**Alexander V. Korobkin**, Cand. Sci. (Med.), Chief freelance hematologist of the Chelyabinsk region, Head of the Hematology Department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,  
e-mail: akoro@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>

\* Corresponding author

Received 15 Nov 2024

Accepted 02 Dec 2024

# ПЕРВЫЙ СОВРЕМЕННЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII (ЭЙТОПЛАЗМ): РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Зоренко В.Ю.<sup>1</sup>, Махмудова А.Д.<sup>2</sup>, Шиллер Е.Э.<sup>3</sup>, Полянская Т.Ю.<sup>1</sup>, Бергер И.В.<sup>2</sup>, Жураева Н.Т.<sup>2</sup>, Королева А.А.<sup>1</sup>, Маматов С.М.<sup>4</sup>, Нарбеков Т.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», 143003, Московская область, г. Одинцово, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, Кыргызская Республика

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII остается стандартом лечения больных гемофилией А. В 2023 г. в Российской Федерации был зарегистрирован лекарственный препарат «Эйтоплазм» — первый современный препарат плазматического фактора свертывания крови VIII, разработанный в Российской Федерации.

**Цель:** изучить эффективность, безопасность, иммуногенность и фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм».

**Методы.** В многоцентровое проспективное открытое клиническое исследование были включены 55 больных старше 12 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение препаратами фактора свертывания крови VIII (не менее 150 экспозиционных дней). Все больные получали препарат для профилактического лечения 2–3 раза в неделю, длительность лечения составила 6 месяцев (не менее 50 экспозиционных дней). Кроме того, препарат применяли для лечения кровотечений. У 10 больных выполнено 10 хирургических вмешательств (2 крупных и 8 малых). Параметры фармакокинетики определялись при первом введении препарата больным и через 6 мес. терапии.

**Результаты.** По фармакокинетическим свойствам препарат «Эйтоплазм» сопоставим с другими препаратами плазматического фактора свертывания крови VIII. У 75,9 % больных не было зарегистрировано ни одного кровотечения. У 92,3 % больных для купирования эпизода кровотечения оказалось достаточно однократного введения препарата. У всех участников, завершивших исследование, остаточная активность фактора свертывания крови VIII через 48–72 ч после введения препарата составляла не менее 1 %. Отмечалась положительная динамика активированного частичного тромбопластинового времени, сохранявшаяся на всем протяжении исследования. Серьезные нежелательные явления, аллергические реакции, тромботические и тромбоэмболические осложнения у больных отсутствовали. У 3 больных зарегистрировано 4 нежелательных явления, имевшие связь с применением препарата: 2 случая увеличения сывороточной концентрации прямого билирубина и 2 случая головной боли. Ингибитор к фактору свертывания крови VIII не был выявлен ни у одного больного. Ни у одного из больных, у которых до введения первой дозы препарата «Эйтоплазм» отсутствовали антитела к парвовирусу В19, после 6 мес. терапии антитела не были выявлены.

**Заключение.** Эйтоплазм эффективен в качестве средства для профилактики и лечения кровотечений, а также при проведении хирургических вмешательств, в том числе крупных. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, его применение не сопровождалось образованием ингибирующих антител, развитием аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** гемофилия А, фактор свертывания крови VIII, препараты плазматического фактора свертывания крови VIII, Эйтоплазм, эффективность, безопасность

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** спонсором исследования являлся разработчик и производитель препарата «Эйтоплазм» ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА».

**Для цитирования:** Зоренко В.Ю., Махмудова А.Д., Шиллер Е.Э., Полянская Т.Ю., Бергер И.В., Жураева Н.Т., Королева А.А., Маматов С.М., Нарбеков Т.О. Первый современный российский препарат плазматического фактора свертывания крови VIII (Эйтоплазм): результаты клинического исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69(4):451–462. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462>

## FIRST MODERN RUSSIAN PLASMA-DERIVED COAGULATION FACTOR VIII CONCENTRATE (EYTOPLASM): RESULTS OF CLINICAL STUDY OF PHARMACOKINETICS, EFFICACY AND SAFETY

Zorenko V.Yu.<sup>1</sup>, Makhmudova A.D.<sup>2</sup>, Schiller E.E.<sup>3</sup>, Polyanskaya T.Yu.<sup>1\*</sup>, Berger I.V.<sup>2</sup>, Juraeva N.T.<sup>2</sup>, Korolyova A.A.<sup>1</sup>, Mamatov S.M.<sup>4</sup>, Narbekov T.O.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, 100115, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Odintsovo Regional Hospital, 143003, Odintsovo, Moscow region, Russian Federation

<sup>4</sup> I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

### ABSTRACT

**Introduction.** Replacement therapy with coagulation factor VIII concentrates remains the standard of care for patients with hemophilia A. In 2023, the drug Eytoplasm, the first modern plasma-derived coagulation factor VIII concentrate developed in the Russian Federation, was authorized for medical use in the Russian Federation.

**Aim:** to study the efficacy, safety, immunogenicity, and pharmacokinetic properties of Eytoplasm.

**Methods.** A multicenter, prospective, open-label clinical trial was conducted in 55 patients over 12 years of age with severe hemophilia A who had previously received treatment with coagulation factor VIII concentrates (at least 150 exposure days). All patients received the drug for prophylactic treatment 2–3 times a week; the treatment duration was 6 months (at least 50 exposure days). In addition, the drug was used to treat bleeding. Ten patients underwent 10 surgical interventions (2 major and 8 minor). Pharmacokinetic parameters were determined after the first administration of the drug to patients and after 6 months of therapy.

**Results.** Eytoplasm pharmacokinetics properties are comparable with other plasma-derived coagulation factor VIII concentrates. No bleeding was recorded in 75.9% of patients. In 92.3% of patients, a single administration of the drug was sufficient to stop an episode of bleeding. In all participants who completed the study, the residual activity of coagulation factor VIII 48–72 hours after drug administration was at least 1%. Positive dynamics of APTT was showed during the study. Serious adverse events, allergic reactions, thrombotic and thromboembolic complications were absent in patients. In 3 patients, 4 adverse events associated with the use of the drug were registered: 2 cases of increased serum concentration of direct bilirubin and 2 cases of headache. An inhibitor to coagulation factor VIII was not detected in any patient. In none of the patients who did not have antibodies to parvovirus B19 before the first dose of Eytoplasm, antibodies were detected after 6 months of therapy.

**Conclusion.** Eytoplasm is an effective option for the prevention and treatment of bleeding, and during surgical interventions, including major ones, in patients with hemophilia A. The drug has a favorable safety profile; its use was not associated with the formation of inhibitory antibodies, allergic reactions, thrombotic and thromboembolic complications.

**Keywords:** hemophilia A, coagulation factor VIII, plasma-derived coagulation factor VIII concentrate, Eytoplasm, efficacy, safety

**Financial disclosure:** the study was sponsored by the developer and manufacturer of Eytoplasm Pharmstandard-UfaVITA JSC.

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

**For citation:** Zorenko V.Yu., Makhmudova A.D., Schiller E.E., Polyanskaya T.Yu., Berger I.V., Juraeva N.T., Korolyova A.A., Mamatov S.M., Narbekov T.O. First modern Russian plasma-derived coagulation factor VIII concentrate (Eytoplasm): Results of clinical study of pharmacokinetics, efficacy and safety. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024;69(4):451–462 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462>

## Введение

Лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А остаются актуальной проблемой здравоохранения. Отсутствие адекватной терапии приводит к инвалидизации больных, в том числе вследствие развития гемартрозов [1]. Распространенность гемофилии составляет 1:10 000 населения, при этом на гемофилию А приходится 80–85% случаев [2]. Число зарегистрированных больных существенно отличается в разных странах постсоветского пространства. В Российской Федерации зарегистрирован 11 151 больной гемофилией, в том числе 3327 детей, из них получают лечение 9184 больных [3]. В Республике Узбекистан зарегистрировано 1769 больных гемофилией, в том числе 1580 больных гемофилией А [4, 5]. В Кыргызской Республике зарегистрировано 411 больных гемофилией, в том числе 330 больных гемофилией А [6, 7]. Относительно невысокие цифры распространенности гемофилии в Республике Узбекистан (0,5 больных на 10 000 населения) и Кыргызской Республике (0,6 больного на 10 000 населения) могут быть следствием недостаточной диагностики заболевания, особенно в удаленных населенных пунктах. Косвенным подтверждением этого служит факт, что зарегистрированы преимущественно больные, проживающие недалеко от специализированных гематологических центров [7]. Увеличение числа больных приведет к росту потребности в лекарственной терапии. Стабильное лекарственное обеспечение больных гемофилией А возможно лишь при наличии широкого спектра эффективных и безопасных препаратов, предназначенных для профилактической терапии, лечения «по требованию» и остановки кровотечений, особенно у больных с тяжелой формой гемофилии А.

Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII является стандартом лечения больных гемофилией А как в России [2], так и в других странах [8, 9]. При этом плазматический фактор свертывания крови VIII является препаратом выбора для заместительной терапии, которую должны получать все больные с тяжелой формой гемофилии А [2]. В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат «Эйтоплазм» — первый полностью разработанный в РФ препарат плазматического фактора свертывания крови VIII [10]. Клиническое исследование препарата осуществляли в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации

и Республики Узбекистан и другими действующими нормативно-правовыми актами. Дизайн клинического исследования соответствует современным международным требованиям [11].

**Целью** настоящего исследования было изучение фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата «Эйтоплазм» у больных с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение.

## Материалы и методы

В международном многоцентровом проспективном открытом клиническом исследовании были изучены фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм», эффективность и безопасность при профилактическом лечении, остановке кровотечений и при использовании во время хирургических вмешательств, а также его иммуногенность.

Больные получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» и в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии Минздрава Республики Узбекистан.

В исследование были включены больные, соответствовавшие следующим критериям включения:

- 1) тяжелая форма гемофилии А с активностью фактора VIII менее 1%, ранее получавшие лечение (не менее 150 экспозиционных дней);
- 2) возраст от 12 лет и старше;
- 3) отсутствие ингибиторов к фактору VIII при проведении скрининга и в анамнезе;
- 4) добровольно подписанное больным/родителем/усыновителем информированное согласие на участие в клиническом исследовании;
- 5) готовность больного следовать всем требованиям протокола.

Основными критериями исключения являлись:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 2) геморрагическая коагулопатия, не связанная с гемофилией А;
- 3) наличие признаков тромбоэмболий, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 4) положительный анализ на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис;

- 5) тяжелые заболевания печени и почек;
- 6) наличие ингибиторов к фактору VIII;
- 7) тромбоцитопения;
- 8) острые инфекционные заболевания;
- 9) прием иммуномодулирующих препаратов;
- 10) тяжелые психические и соматические заболевания.

Всего было скринировано 59 больных, из которых 2 больных отозвали информированное согласие, один не соответствовал критериям включения, еще один не явился на первое введение препарата. Всего в исследование были включены 55 больных. Впоследствии 3 больных были исключены из исследования. Один больной был исключен в связи выявлением вирусного гепатита С на основании результатов анализа крови, взятого до введения первой дозы препарата (больной был включен в исследование на основании соответствия всем критериям включения и предоставления им результатов анализа крови на вирусный гепатит С, выполненного до скрининга). Один больной отозвал информированное согласие на участие в исследовании. Один больной нарушил протокол исследования, отказавшись от введения первой дозы препарата. Таким образом, 54 больных соответствовали всем критериям включения в исследование и получили хотя бы одну дозу препарата (популяция Intend to Treat (ITT)), 52 выполнили условия протокола (популяция Per Protocol (PP)). Замену выбывших из исследования больных не проводили. При развитии нежелательных явлений наблюдение за исключенными больными продолжали до полного купирования или стабилизации нежелательного явления.

Выдачу препарата больным осуществлял врач-исследователь или уполномоченное им лицо. Больные получали от врача письменные рекомендации по режиму дозирования. Всю информацию, связанную с введением препарата, фиксировали в дневнике больного. На очных визитах врач-исследователь оценивал комплаентность больных. Получение, выдачу и возврат использованных/неиспользованных флаконов препарата регистрировали в «Форме учета препарата».

Введению первой дозы препарата «Эйтоплазм» предшествовал «отмывочный» период длительностью не менее 96 ч, в течение которых участники исследования не должны были получать какие-либо препараты фактора свертывания крови VIII. Параметры фармакокинетики определяли после первого и последнего введения препарата «Эйтоплазм». Измерение активности фактора свертывания VIII для расчета фармакокинетических параметров проводили за 1 ч ( $\pm 5$  мин) до введения препарата и после введения препарата в следующих временных точках: 15 мин ( $\pm 5$  мин), 30 мин ( $\pm 5$  мин), 1 ч ( $\pm 5$  мин), 3 ч ( $\pm 15$  мин), 6 ч ( $\pm 30$  мин), 9 ч ( $\pm 1$  ч), 24 ч ( $\pm 2$  ч), 28 ч ( $\pm 2$  ч), 32 ч ( $\pm 2$  ч).

С целью профилактического лечения исследуемый препарат вводили внутривенно в дозе 20–40 МЕ на кг массы тела с интервалом 2–3 дня (2–3 раза в неделю)

в течение 6 мес. При лечении «по требованию» в связи с посттравматическими или спонтанными кровотечениями, а также при хирургических вмешательствах расчет необходимой дозы препарата «Эйтоплазм» осуществляли эмпирически, на основании данных о том, что 1 МЕ фактора свертывания крови VIII на кг массы тела увеличивает его активность в плазме крови на 1,5–2% от нормальной активности. При этом учитывали локализацию, степень тяжести кровотечения и клиническое состояние больного.

У всех участников исследования собирали анамнез, измеряли антропометрические параметры, проводили физикальное обследование, включавшее оценку жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений), выполняли анализ крови и мочи, проводили ЭКГ.

Оценку эффективности терапии проводили на основании анализа частоты и тяжести кровотечений, учета количества введений исследуемого препарата, оценки больными эффекта лечения кровотечений по 4-балльной шкале («отсутствует», «умеренный», «хороший», «отличный»), определения активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови перед введением очередной дозы препарата, оценки показателей коагулограммы (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ)). Ингибитор фактора свертывания крови VIII измеряли методом Бетезда в модификации Неймеген. Результаты измерения указывали в единицах Бетезда (БЕ).

Эффективность препарата «Эйтоплазм» при хирургических вмешательствах определяли по отношению ожидаемой и фактической кровопотери во время операции, необходимости переливания крови во время операции, оценки эффективности терапии хирургом (в случае оперативного вмешательства). Ожидаемую кровопотерю определяли, руководствуясь степенью риска и объемом предстоящего оперативного вмешательства с учетом опыта проведения схожих оперативных вмешательств.

Выводы о безопасности терапии делали по результатам анализа динамики жизненно важных показателей, ЭКГ, лабораторных показателей (в том числе D-димера), ингибитора к фактору свертывания крови VIII, антител к парвовирусу В19, а также на основании анализа нежелательных явлений.

*Статистический анализ.* Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ NCSS 2021 Statistical software, IBM SPSS Statistics 26, MS Excel 2013. Показатели описательной статистики были представлены в зависимости от вида распределения. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определяли по результатам критерия Колмогорова —



Смирнова. Для оценки изменения количественных показателей использовали *T*-тест для связанных выборок или Критерий знаковых рангов Вилкоксона (Уилкоксона) для связанных выборок. Для оценки качественных переменных использовали критерий Макнемана для зависимых переменных. Для множественных сравнений качественных параметров использовали критерий *Q*-Кокрена. Для сравнения мультиномиальных данных в связанных выборках использовали критерий Фридмана. Статистические тесты были проведены для односторонней гипотезы при уровне статистической значимости равном 0,05.

## Результаты

Из 55 больных, включенных в исследование, 41 был включен в Российской Федерации, 15 — в Республике Узбекистан. Исходные характеристики больных представлены в таблице 1.

Частота отдельных проявлений геморрагического синдрома, связанного с гемофилией А, приведена в таблице 2.

Комплаентность больных была оценена как удовлетворительная; доля пропущенных доз варьировала от 0 до 7,1%. Количество принятых доз препарата для профилактики и лечения в популяции ИТТ

**Таблица 1.** Исходные характеристики больных, включенных в исследование (*n* = 55)

**Table 1.** Patients characteristics at baseline (*n* = 55)

Параметры Variables	<i>M</i> ± <i>CO</i> * Mean ± SD*	Медиана (межквартильный интервал) Median (interquartile range)
Возраст, лет/ <i>Age, years</i>	26,1 ± 8,6	24,0 (20,0–30,0)
Рост, см/ <i>Height, sm</i>	173,6 ± 4,9	173 (170,0–178,0)
Масса тела, кг/ <i>Body Mass, kg</i>	63,9 ± 12,1	60,0 (54,0–74,0)
Гемоглобин, г/дл/ <i>Hemoglobin, g/dl</i>	14,5 ± 1,4	14,8 (13,8–15,8)
<i>D</i> -димер, нг/мл/ <i>D-dimer, ng/ml</i>	427,8 ± 502,7	281,0 (150,0–498,0)
Ингибитор фактора свертывания крови VIII, БЕ <i>Factor VIII inhibitor, BE</i>	0,0 ± 0,0	0,0 (0,0–0,0)
Активность фактора свертывания крови VIII, % <i>Factor VIII activity, %</i>	0,7 ± 0,2	0,7 (0,5–0,8)

Примечание: \* данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

Note: \* data are presented as mean ± SD.

**Таблица 2.** Проявления геморрагического синдрома, связанного с гемофилией А

**Table 2.** Manifestations of Hemorrhagic Syndrome Associated with Hemophilia A

Проявление геморрагического синдрома Manifestation of hemorrhagic syndrome	Частота, % Frequency, %
Гемартроз коленного сустава <i>Hemarthrosis of the knee joint</i>	23,8
Гемартроз локтевого сустава <i>Hemarthrosis of the elbow joint</i>	20,0
Гемартроз голеностопного сустава <i>Hemarthrosis of the ankle joint</i>	18,1
Гемофилическая артропатия коленного сустава <i>Hemophilic arthropathy of the knee joint</i>	9,4
Гематомы мягких тканей <i>Soft tissue hematomas</i>	5,0
Гемартроз плечевого сустава <i>Hemarthrosis of the shoulder joint</i>	5,0
Гематурия/ <i>Hematuria</i>	5,0
Кровоточивость десен/ <i>Bleeding gums</i>	4,4
Гемофилическая артропатия локтевого сустава <i>Hemophilic arthropathy of the elbow joint</i>	3,1
Забрюшинная гематома <i>Retroperitoneal hematoma</i>	2,5
Носовое кровотечение/ <i>Nosebleed</i>	1,9
Гемартроз тазобедренного сустава <i>Hemarthrosis of the hip joint</i>	0,6
Гемартроз лучезапястного сустава <i>Hemarthrosis of the wrist joint</i>	0,6
Гемофилическая артропатия голеностопного сустава <i>Hemophilic arthropathy of the ankle joint</i>	0,6

варьировало от 3 до 101. У 52 больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом (популяция Per Protocol), среднее значение количества принятых доз препарата «Эйтоплазм» составило  $67,1 \pm 6,6$ . Всего больными, включенными в исследование, было получено 3527 доз препарата «Эйтоплазм».

### Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм» были изучены у 22 больных в возрасте старше 12 лет после введения первой дозы препарата «Эйтоплазм» и у 20 больных после введения последней дозы препарата через 6 мес. после начала терапии. Активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови определялась в течение 32 ч после введения препарата. Форма фармакокинетических кривых после введения первой и последней доз препарата «Эйтоплазм» не отличалась (рис. 1). Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-\infty}$ ) составила 736–798 % $\times$ ч, период полувыведения — 13–15 ч, клиренс — около 3 мл $\times$ ч<sup>-1</sup> $\times$ кг.

### Эффективность профилактического лечения

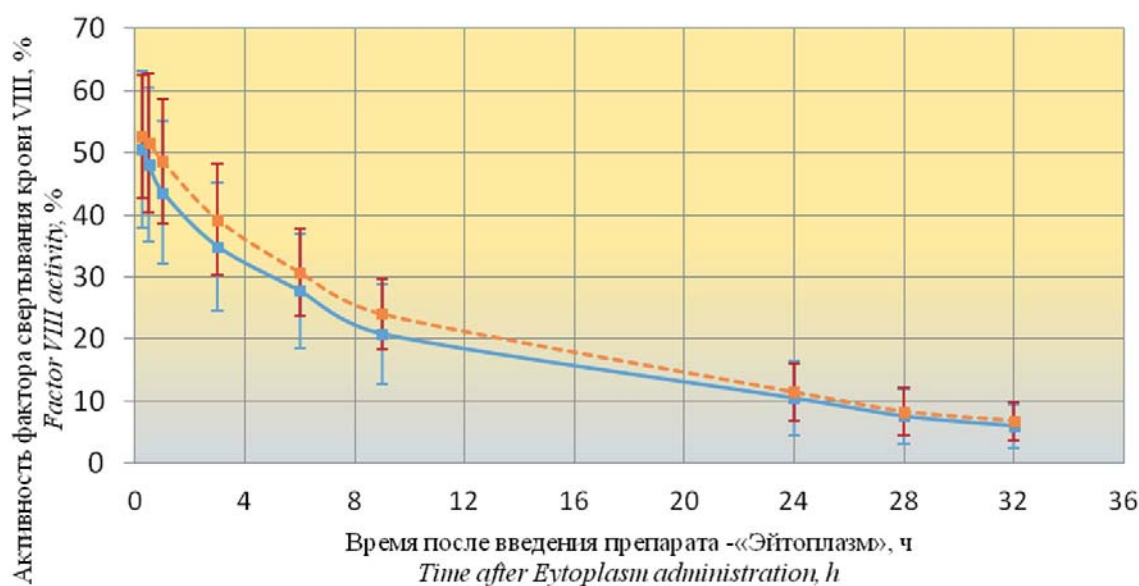
Оценка эффективности профилактического лечения препаратом «Эйтоплазм» была произведена на основании анализа данных 54 больных (ITT). У 41 (75,9%) больного кровотечений не было. У 13 больных было зарегистрировано 33 кровотечения: 17 спонтанных кровотечений у 6 больных и 16 посттравматических кровотечений у 10 больных. У 53,8% больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно кровотечение, отмечался только один эпизод кровотечения, у 84,6% больных — не более 2 эпизодов кровотечения.

Средняя частота кровотечений составила 0,3 кровотечения на 1 больного в год. Наиболее часто отмечались желудочно-кишечные (у одного больного с язвенной болезнью желудка), внутрисуставные и десневые кровотечения (табл. 3). 63,6% кровотечений имели легкую степень. У 92,3% больных для остановки кровотечения оказалось достаточно однократного введения препарата «Эйтоплазм». В среднем для купирования одного кровотечения требовалось 1,5 введения препарата «Эйтоплазм». Прорывных кровотечений в одном месте и кровотечений одновременно в нескольких участках не возникало.

У всех участников, завершивших исследование, остаточная активность фактора свертывания крови VIII перед введением очередной дозы препарата «Эйтоплазм» (через 48–72 ч после введения предыдущей дозы препарата) составляла не менее 1%. Динамика средней активности остаточной активности фактора свертывания крови VIII представлена в таблице 4.

Отмечалась положительная динамика АЧТВ после начала терапии препаратом «Эйтоплазм» (табл. 4). Значение АЧТВ перед введением очередных доз препарата было меньше, чем перед введением первой дозы препарата, которому предшествовал отмывочный период, что соответствовало изменению активности фактора свертывания крови VIII. Значения ПВ оставались в пределах нормы в течение всего периода исследования.

Все больные, у которых препарат «Эйтоплазм» применяли для лечения кровотечений, оценили его эффективность как «отличную» (максимальная оценка по четырехбалльной шкале).



**Рисунок 1.** Фармакокинетические кривые после введения препарата «Эйтоплазм» больным с тяжелой формой гемофилии А. Сплошная синяя линия — после первого введения препарата (n = 22). Пунктирная оранжевая линия — после последнего введения препарата через 6 мес. терапии (n = 20)

**Figure 1.** Pharmacokinetic curves after administration of Eytoplasm to patients with severe hemophilia A. Solid blue line — after the first administration of the drug (n = 22). Dotted orange line — after the last administration of the drug after 6 months of therapy (n = 20)

**Таблица 3.** Локализация кровотечений  
**Table 3.** Localization of bleeding

Локализация/Localization	Частота/Frequency, %
Желудочно-кишечный тракт/Gastrointestinal tract	36,5
Десны/Gums	12,0
Коленный сустав/Knee joint	12,0
Палец кисти/Finger	9,5
Локтевой сустав/Elbow joint	9,0
Голеностопный сустав/Ankle joint	6,0
Лучезапястный сустав/Wrist joint	3,0
Тазобедренный сустав/Hip joint	3,0
Полость носа/Nasal cavity	3,0
Почки/Kidneys	3,0
Бедро/Thigh	3,0

**Таблица 4.** Остаточная активность фактора свертывания крови VIII, АЧТВ и ПВ перед первым введением препарата «Эйтоплазм» и перед введением очередной дозы препарата на разных сроках терапии

**Table 4.** Residual activity of coagulation factor VIII, APTT and PT before the first administration of Eitoplasm drug and before the administration of the subsequent doses of the drug at different time points of therapy

Показатели Variables	Время после начала терапии препаратом «Эйтоплазм» Time after initiation of therapy with Eytoplasm					
	До первого введения Prior to first administration	14 дней 14 days	30 дней 30 days	75 дней 75 days	105 дней 105 days	180 дней 180 days
Остаточная активность фактора свертывания крови VIII, % Residual Factor VIII activity, %	0,60 ± 0,23	5,20 ± 4,80	6,00 ± 5,20	4,90 ± 4,60	3,60 ± 3,50	3,70 ± 3,40
АЧТВ, сек/APTT, s	113,26 ± 45,70	73,93 ± 29,08	71,35 ± 23,24	74,15 ± 29,64	70,22 ± 30,93	70,96 ± 23,10
ПВ, сек/PT, s	12,50 ± 2,32	12,80 ± 2,30	12,80 ± 2,35	12,90 ± 2,24	12,70 ± 2,19	12,80 ± 2,21

Примечание: данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

Note: data are presented as mean ± SD.

### Эффективность лечения в связи с предстоящим хирургическим вмешательством

Хирургические вмешательства (9 плановых и 1 экстренное) были выполнены у 10 больных. При этом 2 вмешательства относились к категории крупных (торакотомия, удаление новообразования в ротовой полости), а 8 — малых. В предоперационном периоде препарат вводили в дозе 50 МЕ/кг, через 30 мин. после введения препарата активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови статистически значимо увеличилась с  $11,9 \pm 3,1$  до  $94,7 \pm 10,1$  % ( $p < 0,05$ ). В послеоперационном периоде через 30 мин. после введения препарата «Эйтоплазм» отметили достоверное увеличение активности фактора свертывания крови VIII с  $59,2 \pm 7,0$  до  $115,8 \pm 6,7$  % ( $p < 0,05$ ). Каждое введение препарата сопровождалось значимым повышением активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови.

В результате применения препарата «Эйтоплазм» средняя фактическая кровопотеря ( $128,5 \pm 119,1$  мл) во время хирургического вмешательства оказалась достоверно ниже средней ожидаемой кровопотери, которой определяли, руководствуясь степенью риска

и объемом предстоящего оперативного вмешательства с учетом опыта проведения схожих оперативных вмешательств ( $248,0 \pm 146,1$  мл) ( $p < 0,05$ ). Потребность в переливании крови во время операции возникла только у одного больного. Эффективность лечения препаратом «Эйтоплазм» во всех случаях оценивалась хирургом как «отличная» (максимально возможная оценка).

### Безопасность

Нежелательные явления, имевшие связь с препаратом, были зарегистрированы у 3 больных: 2 случая увеличения сывороточной концентрации прямого билирубина, тяжесть которых была оценена как легкая, и 2 случая головной боли средней степени тяжести. Сывороточная концентрация прямого билирубина самостоятельно вернулась к нормальным значениям. Головная боль прекратилась после назначения кетопрофена. Ни один случай не потребовал коррекции дозы препарата «Эйтоплазм» или отмены терапии.

Ни у одного больного не было аллергических реакций на компоненты препарата; тромботических и тромбоэмболических осложнений, связанных с приемом препарата; образования ингибирующих антител

к фактору свертывания крови VIII; значимого повышения концентрации D-димера; серьезных нежелательных явлений. Клинически значимых отклонений жизненно важных показателей от нормальных значений на протяжении исследования не выявлено. Антитела к парвовирусу В19 у больных с исходно отрицательным результатом после завершения терапии препаратом «Эйтоплазм» не определялись.

## Обсуждение

Результаты проведенного международного многоцентрового клинического исследования свидетельствуют о высокой профилактической эффективности препарата «Эйтоплазм» при назначении больным гемофилией А для профилактики кровотечений. Это подтверждается низкой частотой кровотечений (0,3 случая на одного больного в год) и значительной долей больных, у которых не было зарегистрировано ни одного кровотечения (75,9%). У большинства больных отмечалось не более двух кровотечений, преимущественно легкой степени; прекращение кровотечения после однократного введения препарата, величина остаточной активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови перед повторным введением препарата не менее 1%, положительная динамика значений АЧТВ, высокая удовлетворенность больных результатами лечения. Как следствие, препарат эффективен для профилактики инвалидизации больных, в том числе вследствие развития гемофилической артропатии.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности препарата «Эйтоплазм» и других препаратов фактора свертывания крови VIII при профилактическом применении. При назначении препарата «Эйтоплазм» с целью профилактического лечения общая частота возникновения геморрагических эпизодов составила 24,1% (спонтанных — 11,1%), в то время как для других препаратов фактора свертывания крови VIII показатель варьировал в диапазоне от 10 до 57% (спонтанных — 17,6%) [12–17]. Частота геморрагических эпизодов легкой степени тяжести при назначении препарата «Эйтоплазм» составила 63,6%, у других препаратов фактора свертывания крови VIII находилась в диапазоне от 14 до 74,0% [12, 15, 16, 18].

Показана эффективность препарата «Эйтоплазм» при лечении кровотечений разной локализации, включая желудочно-кишечные, внутрисуставные, почечные, а также внутримышечные кровоизлияния. В большинстве случаев для остановки кровотечения было достаточно однократного введения препарата. Результаты лечения в режиме «по требованию» соответствуют таковым, описанным для других препаратов плазматического и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII. В частности, среднее количество введений препарата, необходимых для остановки

кровотечения, составило 1,5 у препарата «Эйтоплазм» относительно 1,2–2,4 для препаратов рекомбинантного фактора свертывания крови VIII [12–16].

Доказана эффективность препарата «Эйтоплазм» при его назначении при подготовке и во время хирургических вмешательств. После введения препарата отмечалось достоверное повышение активности фактора свертывания крови VIII в крови; фактический объем кровопотери оказался меньше ожидаемого; переливание крови во время операции потребовалось только одному больному с высокой ожидаемой кровопотерей; результаты использования препарата оценивались хирургом как «отличные». Значимость полученных результатов определяется тем, что любое хирургическое вмешательство у больных гемофилией А должно выполняться в условиях проведения заместительной терапии фактором свертывания крови VIII. Кроме того, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют ожидать не меньшую эффективность препарата «Эйтоплазм» как средства заместительной терапии в рамках оперативного лечения по сравнению с другими препаратами рекомбинантного фактора свертывания крови VIII, в том числе у больных, получающих профилактическое лечение эмицизумабом [19–21].

Благоприятный профиль безопасности препарата «Эйтоплазм» подтверждает низкая частота (5,4%) зарегистрированных нежелательных явлений, которые были ожидаемыми, при этом ни одно из них не было серьезным. Сравнительный анализ с результатами других исследований свидетельствует о том, что по данному показателю он не уступает препаратам рекомбинантного фактора VIII, для которых отдельные нежелательные явления регистрировали в количестве 1–6 эпизодов и были преимущественно легкой степени тяжести [7, 12, 16, 17]. Повышение сывороточной концентрации билирубина и головная боль описаны и при применении других препаратов фактора свертывания крови VIII [12, 15–17].

При назначении препарата «Эйтоплазм» не было зарегистрировано ни одного случая образования ингибирующих антител. Этот результат подтверждает данные двух метаанализов, в соответствии с которыми назначение препаратов плазматического фактора свертывания крови VIII ассоциируется с меньшим риском образования ингибирующих антител по сравнению с препаратами рекомбинантного фактора свертывания крови VIII [22, 23].

Отсутствие аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений подтверждает безопасность длительной терапии препаратом «Эйтоплазм» с профилактической целью.

Таким образом, разработка российского препарата плазматического фактора свертывания крови VIII для лечения больных гемофилией А и его клиническое исследование в клинических центрах Российской

Федерации и Республики Узбекистан являются важными шагами на пути к стабильному обеспечению больных качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами. Результаты проведенного клинического исследования препарата «Эйтоплазм» у больных 12 лет и старше с тяжелой формой гемофилии А позволяет сделать следующие выводы:

— препарат эффективен в качестве средства профилактического лечения, позволяет минимизировать риск кровотечений и нивелировать их тяжесть;

### Литература

1. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Карпов Е.Е. Профилактика развития гемофилической артропатии и особенности реабилитации на разных стадиях ее развития. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; 4: 11–8. DOI: 10.25555/THR.2023.4.1073.
2. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Национальное гематологическое общество. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2023.
3. Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокотратных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>
4. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашова А.Г., Исмоилова З.А. Частота встречаемости, лабораторные особенности и лечение редких коагулопатий в Республике Узбекистан. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2022; 5: 62–6.
5. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашова А.Г., Исмоилова З.А. Болезнь Виллебранда. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2022; 5: 59–62.
6. Нарбеков Т.О. Современное состояние и перспективы развития гемофилической службы в Кыргызской Республике. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2015; 1: 10–2.
7. Нуруева З.А., Ганиева А.И., Ашимова Н.Т. Особенности течения гемофилии у детей в южном регионе Кыргызской Республики. *Вестник Ошского государственного университета*. 2024; 2: 117–22. DOI: 10.52754/16948610\_2024\_2\_12.
8. Aledort L, Mannuccio P, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019; 17: 479–86. DOI: 10.2450/2019.0211-19.
9. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. URL: <https://guidelines.wfh.org/>
10. Данные Государственного реестра лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2)
11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products — Revision 2. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline>
12. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. 2013; 12(2): 29–37.

— препарат эффективен для купирования кровотечений различной локализации, включая внутрисуставные;

— препарат эффективен для заместительной терапии во время хирургических вмешательств, в том числе крупных;

— препарат обладает благоприятным профилем безопасности, его длительное применение не сопровождается образованием ингибирующих антител, развитием аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

### References

1. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Sadykova N.V., Karpov E.E. Prevention of hemophilic arthropathy and peculiarities of rehabilitation at different stages of its development. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2023; 4: 11–8 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2023.4.1073.
2. Hemophilia. Clinical guidelines. National Society of Pediatric Hematologists/Oncologists. National Society of Hematology. Approved by Scientific and Practical Council of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. 2023. (In Russian)
3. Maksimkina E.A. Drug Maksimkina E.A. Provision of medicines to patients with rare (orphan) diseases within the framework of the implementation of the High-Cost Nosologies program and the activities of the Circle of Goodness Foundation (In Russian). <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>
4. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Madashova A.G., Ismoilova Z.A. Prevalence, laboratory features and treatment of rare coagulopathies in the Republic of Uzbekistan. *Zurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoi Meditsini*. 2022; 5: 62–6. (In Russian).
5. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Madashova A.G., Ismoilova Z.A. Von Willebrand disease. *Zurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoi Meditsini*. 2022; 5: 59–62. (In Russian).
6. Narbekov T.O. Current status and prospect of development of hemophilic service in the Kyrgyz Republic. *Vestnik Kirgizskogo gosudarstvennogo universiteta im. I.K. Akhunbaeva*. 2015; 1: 10–12. (In Russian).
7. Nurueva Z.A., Ganieva A.I., Ashimova N.T. Features of the course of hemophilia in children in the southern region of the Kyrgyz Republic. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo Universiteta*. 2024; 2: 117–22. (In Russian). DOI: 10.52754/16948610\_2024\_2\_12.
8. Aledort L, Mannuccio P, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019; 17: 479–86. DOI: 10.2450/2019.0211-19.
9. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. URL: <https://guidelines.wfh.org/>
10. Data from State Registry of Medicines (In Russian). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2).
11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products — Revision 2. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline>
12. Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya*. 2013;12(2): 29–37 (In Russian).

13. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А. и др. Применение препарата «Октофактор» для профилактического лечения больных гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19(2): 122–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128.
14. Волкова С.А., Кудлай Д.А., Богомолова М.Д. и др. Отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови: технологические предпосылки создания и результаты клинических исследований. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20(4): 209–13. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213.
15. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4(1): 61–70. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 3(5): 60–73. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
17. Косинова М. В. Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России. Лечащий врач. 2022; 2(25): 49–53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008.
18. Фокина Д.С., Жукова О.В., Хохлов А.Л. и др. Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21(1): 72–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82.
19. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. и др. Опыт больших оперативных вмешательств у больных гемофилией с поражением опорно-двигательного аппарата, находящихся на профилактической терапии эмицизумабом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(S2): 72.
20. Солдатенков В.Е., Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А. и др. Опыт малых хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией А, получающих терапию эмфороктокогом альфа. Мат-лы Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посв. 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии. Вестник гематологии. 2022; 18(2): 87.
21. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Клинический случай последовательного эндопротезирования крупных суставов с последующим удалением псевдоопухли локтевого сустава у пациента с тяжелой формой гемофилии А. Врач. 2019; 30(6): 80–4. DOI: 10.29296/25877305-2019-06-19.
22. Iorio A., Halimeh S., Holzhauer S., et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010; 8: 1256–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
23. Kohar K., Prayogo S.A., Wiyono L. The Impact of Recombinant Versus Plasma-Derived Factor VIII Concentrates on Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia A: A 2021 Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022; 14(6). e26015. DOI: 10.7759/cureus.26015.
13. Voitsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Filatova E.A., et al. Use of the product Octophactor for prevention-treatment of patients with hemophilia A. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2020; 19(2): 122–28. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128.
14. Volkova S.A., Kudlay D.A., Bogomolova M.D., et al. Russian recombinant coagulation factors: the technological background and the results of clinical studies. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2021; 20(4): 209–13. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213.
15. Vdovin V.V., Andreeva T.A. Davydkin I.L., et al. The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. Rossiyskiy Zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2017; 4(1): 61–70. (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., et al. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. Rossiyskiy Zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2018; 3(5): 60–73 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
17. Kosinova M.V. Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa): clinical experience in Russia. Lechaschi Vrach. 2022; 2(25): 49–53. (In Russian). DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008.
18. Fokina D.S., Zhukova O.V., Khokhlov A.L., et al. The clinical use and cost-effectiveness of domestic blood coagulation factors VIII and IX. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21(1): 72–82. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82.
19. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Karpov E.E., et al. Experience of major surgical interventions in patients with hemophilia A with musculoskeletal lesions receiving prophylactic therapy with emicizumab. Gematologiya i transfuziologiya. 2024; 69(S2): 72. (In Russian).
20. Soldatenkov V.E., Soldatenkova O.V., Komissarov K.A., et al. Experience of minor surgical interventions in patients with hemophilia A with musculoskeletal lesions receiving therapy with emforoctocog alpha. Vestnik Gematologii. 2022; 18(2): 87. (In Russian).
21. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., et al. Clinical case of sequential endoprosthesis replacement of large joints with subsequent removal of pseudotumor elbow in a patient with severe hemophilia A. Vrach. 2019; 30(6): 80–84. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2019-06-19.
22. Iorio A., Halimeh S., Holzhauer S., et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010;8:1256–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
23. Kohar K., Prayogo S.A., Wiyono L. The Impact of Recombinant Versus Plasma-Derived Factor VIII Concentrates on Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia A: A 2021 Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022; 14(6). e26015. DOI: 10.7759/cureus.26015.

**Информация об авторах**

**Зоренко Владимир Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: v.zorenko@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>.

**Махмудова Азиза Джумановна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,  
e-mail: aziza.makhmudova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5531>

**Шиллер Екатерина Эдуардовна**, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Московской области,  
e-mail: k.shiller@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

**Полянская Татьяна Юрьевна\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: polyantat@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

**Бергер Инна Викторовна**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,  
e-mail: innaberger@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6777-0611>

**Жураева Нодира Тухтапулатовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.  
e-mail: nodiraxon2001@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4432-5257>

**Королева Анастасия Александровна**, травматолог-ортопед отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: koroleva\_1388@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

**Маматов Сагынали Мурзаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева,  
e-mail: s.480077@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

**Information about the authors**

**Vladimir Yu. Zorenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: v.zorenko@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>.

**Aziza D. Makhmudova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,  
e-mail: aziza.makhmudova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5531>

**Ekaterina E. Schiller**, Head of Department of Pediatric Hematology, Odintsovo Regional Hospital,  
e-mail: k.shiller@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

**Tatyana Yu. Polyanskaya\***, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: polyantat@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

**Inna V. Berger**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,  
e-mail: innaberger@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6777-0611>

**Nodira T. Juraeva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,  
e-mail: nodiraxon2001@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4432-5257>

**Anastasia A. Korolyova**, physician, Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Research Center for Hematology,  
e-mail: koroleva\_1388@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

**Sanygali M. Mamatov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Hematology Course, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,  
e-mail: s.480077@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

**Нарбеков Тимур Оморбаевич**, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева,  
e-mail: narbekov@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>.

**Timur O. Narbekov**, Assistant, Department of Hospital Therapy with Hematology Course, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,  
e-mail: narbekov@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 21.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**\* Corresponding author**

Received 21 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024

---



# ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ Т-ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Павлова Т.Ю.<sup>1,\*</sup>, Валиев Т.Т.<sup>1,2</sup>, Варфоломеева С.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Несмотря на достигнутые успехи в терапии лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ), важной задачей остается улучшение показателей выживаемости в группе больных Т-клеточными лимфобластными лимфомами (Т-ЛБЛ). Группу особого неблагоприятного прогноза составляют больные с рецидивами и рефрактерными формами (Р/Р) Т-ЛБЛ.

**Цель** — обзор литературы, посвященной использованию таргетных и иммунных препаратов, а также клеточных и трансплантационных методов в лечении Р/Р Т-ЛБЛ.

**Основные сведения.** Современная клиническая онкогематология располагает широким арсеналом методов для лечения Р/Р Т-ЛБЛ, включающих интенсивные химиотерапевтические схемы, таргетные, трансплантационные технологии и терапию Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором, но даже их сочетание в настоящее время не позволяет добиться оптимистичных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных. Возможно, создание таргетных препаратов, направленных на сигнальные пути с участием NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK, в сочетании с имеющимися терапевтическими возможностями позволит улучшить показатели выживаемости больных.

**Ключевые слова:** Т-клеточные лимфобластные лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, молекулярно-генетический профиль, иммунотерапия, CD7<sup>+</sup> CAR-T-клеточная терапия, дети.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Терапия рефрактерных и рецидивирующих Т-лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков: современное состояние проблемы и перспективы дальнейших исследований. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):463–473. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-463-473>

# TREATMENT OF REFRACTORY AND RECURRENT T-LYMPHOBLASTIC LYMPHOMAS FROM PROGENITOR CELLS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT PROBLEM STATE AND FUTURE PERSPECTIVES

Pavlova T.Yu.<sup>1,\*</sup>, Valiev T.T.<sup>1,2</sup>, Varfolomeeva S.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Despite the successes achieved in the treatment of lymphoblastic lymphomas from progenitor cells (LBL), an important task in improving survival rates in the group of patients with T-cell lymphoblastic lymphomas (T-LBL) remains. The group of special unfavorable prognosis consists of patients with relapses and refractory forms (r/r) of T-LBL.

**Aim:** to present a literature review on the use of targeted and immune drugs, as well as cellular and transplant methods in the treatment of r/r T-LBL.

**Main findings.** Modern clinical onco-hematology has a broad spectrum of methods for the treatment of r/r T-LBL, including intensive chemotherapy, targeted, transplant and CAR-T technologies, but even a combination of these methods, currently, does not make it possible to achieve optimistic results in this prognostically unfavorable group of patients. It is possible that the creation of targeted drugs focused on signaling pathways (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT and MAPK) with modern therapeutic potential could improve patient survival rates.

**Keywords:** T-cell lymphoblastic lymphomas, acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, immunotherapy, CD7<sup>+</sup>CAR-T-cell therapy, children

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

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Treatment of refractory and recurrent T-lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents: current problem state and future perspectives. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):463–473 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-463-473>

## Введение

Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) и Т-клеточные лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются агрессивными гематологическими злокачественными новообразованиями. Согласно классификации ВОЗ 2022 г. [1], они объединены в одну группу неоплазий из клеток — предшественниц лимфопоэза. Учитывая, что эти заболевания морфоиммунологически представляют собой однородную опухоль, основным дифференциально-диагностическим критерием является степень вовлечения костного мозга в опухолевый процесс. Диагноз ЛБЛ устанавливают в случаях, когда процесс ограничен экстрамедуллярным поражением, при этом отсутствует или минимально поражен костный мозг (менее 25% бластных

клеток). При бластной инфильтрации костного мозга более 25% устанавливают диагноз ОЛЛ [1].

Т-ОЛЛ встречается реже, чем В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ), и составляет примерно 15% всех случаев ОЛЛ у детей. Данное заболевание чаще возникает у подростков, с преобладанием лиц мужского пола. Среди ОЛЛ у взрослых Т-ОЛЛ составляет около 25%. В отличие от ОЛЛ, при ЛБЛ распределение на иммунологические варианты иное: Т-ЛБЛ — 80% и В-ЛБЛ — 20% [2].

Европейская группа по изучению иммунологических характеристик лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL) разработала принципы иммунофенотипирования

при лейкозах. Критерии EGIL (табл. 1) для проточной цитометрической диагностики ОЛЛ были опубликованы в 1995 г. и обновлены Европейским институтом по изучению лейкемии [3, 4]. Международная группа по диагностике лейкозов у детей Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)-FLOW опубликовала совместно с Итальянской ассоциацией детской гематологии и онкологии рекомендации по иммунофенотипированию методом проточной цитометрии для всех иммуновариантов, включая ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественниц и билинейного ОЛЛ [5]. Эти рекомендации также используют для диагностики ЛБЛ.

В последние годы опубликованы работы, в которых проанализированы иммунофенотипические характеристики и профили экспрессии генов при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ [7]. Показано, что Т-ЛБЛ возникает из лимфоидных клеток более поздних этапов дифференцировки (чаще кортикальных тимоцитов), что объясняет высокую частоту поражения лимфатических узлов средостения. В связи с процессами перестройки Т-клеточного рецептора, в норме происходящими при Т-клеточной дифференцировке, гены Т-клеточного рецептора предрасположены к рекомбинации с генами, участвующими в развитии тимоцитов, посредством хромосомных транслокаций. Распространенность этих транслокаций в детской популяции больных Т-ЛБЛ точно неизвестна. Большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также идентифицировано при Т-ЛБЛ [8, 9]. Однако есть и различия, поскольку при Т-ЛБЛ наблюдается гиперэкспрессия S1P1 и ICAM1, что не характерно для Т-ОЛЛ [10]. Данная особенность может предопределять отсутствие тотальной бластной метаплазии костного мозга при Т-ЛБЛ.

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, удалось выделить основные этапы патогенеза, от-

ветственные за патологическое развитие бластной популяции клеток. К ним относят нарушения регуляции факторов транскрипции, генов-онкосупрессоров, изменения сигнального пути NOTCH. В настоящее время известно о влиянии на исход заболевания экспрессии генов, включая *NOTCH1* и *FBXW7*. Обнаружение данных генов и их сочетаний свидетельствует о благоприятном прогнозе Т-ЛБЛ и хорошем ответе на лечение [11, 12]. В ретроспективном анализе когорты педиатрических больных Т-ЛБЛ показано, что потеря гетерозиготности в 6q14–24 (LOH6q) статистически значимо связана с неблагоприятным исходом и повышенным риском рецидива Т-ЛБЛ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила  $86 \pm 3\%$  при отсутствии aberrаций в LOH6q и  $27 \pm 9\%$  у больных с LOH6q-перестройками ( $p < 0,0001$ ) [13–15].

В настоящее время стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического варианта считаются протоколы лечения ОЛЛ. Одними из принятых программ для детей и молодых взрослых являются протоколы «ALL IC-BFM 2002/2009», использование которых показало наилучшие результаты общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и БРВ (более 80%) по сравнению с программами противоопухолевого лечения «LSA2-L2», «POG 8704», «СНОР/COMP-like» (СССГ-99) [16].

Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) значительно не улучшило показатели выживаемости больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ. На основании анализа данных российского многоцентрового исследования 3-летняя БРВ при выполнении ауто-ТГСК в первой полной ремиссии при Т-ОЛЛ составила 62%, тогда как при проведении только химиотерапии — 81% ( $p = 0,3422$ ), при Т-ЛБЛ — 67 и 79% соответственно ( $p = 0,59$ ) [17].

**Таблица 1.** Иммунологические варианты Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ в соответствии с современными классификационными критериями  
**Table 1.** Immunological variants of T-ALL/T-LBL according to modern classification criteria

Иммуновариант <i>Immunovariant</i>	Иммунофенотипические характеристики в соответствии с EGIL-критериями [4] <i>Immunophenotypic characteristics by EGIL criteria [4]</i>	Иммунофенотипические характеристики в соответствии с критериями ВОЗ (2008) [6] <i>Immunophenotypic characteristics by WHO criteria [6]</i>
Про-Т (Т-I) <i>Pro-T (T-I)</i>	CD7 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+/−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD4 <sup>−</sup> , CD8 <sup>−</sup> , CD1α <sup>−</sup> , CD5 <sup>+/−</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Пре-Т (Т-II) <i>Pre-T (T-II)</i>	CD2 <sup>+</sup> и/или CD5 <sup>+</sup> и/или CD8 <sup>+</sup> <i>CD2<sup>+</sup> and/or CD5<sup>+</sup> and/or CD8<sup>+</sup></i>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD2 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , CD10 <sup>±</sup> , CD5 <sup>±</sup> , CD4 <sup>−</sup> , CD8 <sup>−</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Кортикальный (Т-III) <i>Cortical (T-III)</i>	CD1α <sup>+</sup>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD2 <sup>+</sup> , CD5 <sup>±</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , CD10 <sup>±</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Зрелый-Т (Т-IV) <i>Mature-T (T-IV)</i>	sCD3 <sup>+</sup> CD1α <sup>−</sup>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>+/−</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> или CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , Myel <sup>−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup> CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>+/−</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> or CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , Myel <sup>−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
TCR α/β <sup>+</sup> -ОЛЛ	TCR α/β <sup>+</sup>	-
TCR γ/δ <sup>+</sup> -ОЛЛ	TCR γ/δ <sup>+</sup>	-

Несмотря на удовлетворительные показатели выживаемости больных Т-ЛБЛ, результаты лечения больных с рефрактерным и рецидивирующим течением (Р/Р) Т-ЛБЛ остаются крайне невысокими (менее 10%) [18]. По своей интенсивности современные программы терапии достигли предела терапевтических возможностей, в связи с чем поиск новых методов противоопухолевого воздействия является актуальной задачей.

Цель данного обзора литературы — представить данные об эффективности терапии больных Р/Р Т-ЛБЛ с использованием новых препаратов (иммунотерапия, ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей), трансплантационных и клеточных технологий.

## Материалы и методы

Для анализа данных выполнен поиск результатов опубликованных исследований, описывающих подходы к лечению больных с Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ среди детей, подростков и молодых взрослых. Поиск публикаций проводили за период с 1994 по 2024 г. в электронных базах PubMed, Medline, eLibrary среди англоязычной и русскоязычной литературы с использованием следующих ключевых слов: «T-cell lymphoblastic lymphomas, acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, immunotherapy, CD7<sup>+</sup>CAR-T-cell therapy, minimal disseminated disease, *NOTCH1/FBXW7*».

## Новые подходы к терапии Т-ЛБЛ

Неларабин был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США на основе результатов исследования II фазы у детей и взрослых больных с Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ [19]. Полная ремиссия была достигнута у 5 из 39 педиатрических больных. В работе О. А. Гаврилиной и соавт. [20] 10 больным с рефрактерным течением Т-ОЛЛ (возраст 19–41 год) проводили противоопухолевую терапию с включением неларабина в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с этопозидом и циклофосфамидом. У 6 (60%) из 10 больных была достигнута полная (цитологическая и иммунологическая) ремиссия, а в дальнейшем проведены высокодозная химиотерапия и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако у 3 больных в течение года после алло-ТГСК развился рецидив заболевания. При анализе данных об использовании неларабина как в монорежиме, так и в составе многокомпонентной противоопухолевой терапии (в комбинации с флударабином, этопозидом, циклофосфамидом), было установлено, что подобные схемы показали свою эффективность для достижения полной ремиссии на этапе «мостиковой терапии» перед алло-ТГСК. Однолетняя ОВ у больных с Р/Р Т-ЛБЛ, получивших неларабин в качестве «мостиковой терапии» перед алло-ТГСК, составила 58%, но при более длительном периоде наблюдения этот показатель уменьшился до 20%. Одной из опций, направленной на повышение показателей выживаемости, может

стать модификация режимов кондиционирования. Для этого необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований [21].

В настоящее время усилия исследователей направлены на увеличение показателей выживаемости путем модификации и интенсификации терапии с использованием новых препаратов: иммунотерапии, ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), влияющих на регуляцию клеточного цикла в группе больных с неблагоприятным прогнозом.

С. Delgado-Martin и соавт. [22] опубликовали доклинические данные об ингибировании пути JAK/STAT с помощью руксолитиниба, который может преодолеть внутреннюю глюкокортикостероидную (ГКС) резистентность опухолевых клеток у больных Т-ОЛЛ. ГКС-резистентность потенцирует гиперактивацию сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и мутации гена *IKZF1*, что отмечено при лейкомогенезе. Одним из индукторов ГКС-резистентности является интерлейкин-7. Добавление клинически доступного ингибитора JAK1/2 — руксолитиниба или ингибитора JAK3 позволяет преодолеть резистентность к ГКС и интерлейкин-7-зависимую резистентность к дексаметазону.

У части больных Т-ОЛЛ отмечается экспрессия CD38, что открывает возможности применения даратумумаба — моноклонального антитела к CD38. В открытом исследовании I фазы терапевтической комбинации даратумумаба и венетоклакса + курс SAGE [23] были включены 16 больных с Р/Р Т-ЛБЛ/ОЛЛ (8 — ЛБЛ, 8 — ОЛЛ). Средний возраст больных составил 30 (15–72) лет. У 11 (68,7%) больных рецидив был отмечен после ранее проведенной ауто-/алло-ТГСК. Для достижения второй ремиссии использовали схему: даратумумаб в дозе 12 мг/кг в 0-й день, венетоклак в дозе 100 мг перорально в первые 7 дней, акларубицин в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 7-й дни, цитарабин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в дни с 1-го по 7-й, этопозид в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 7-й дни (цикл 28 дней с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 150 мкг подкожно). У 10 больных был проведен 1 курс терапии, а у 6 — 2 курса. У 6 больных была достигнута полная ремиссия после одного курса химиотерапии. У 3 больных была достигнута полная ремиссия после 2 курсов химиотерапии. Частота полного ответа составила 56,25% (n = 9). В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению эффективности даратумумаба в сочетании с химиотерапией (NCT03384654), иммуноконъюгата против CD30 — брентуксимаба ведотина (NCT03264131, NCT02588651, NCT03113500), ингибитора PI3K — дувелисиба в комбинации с ингибитором гистондеацетилазы (HDACi), ингибитора mTOR — эверолимуса в комбинации с химиотерапией (NCT03328104) [24].

Еще одной потенциальной мишенью для таргетных препаратов при Т-ОЛЛ/ЛБЛ является PIM1 — се-

рин/треонинкиназа, участвующая в регуляции клеточного цикла, транскрипции и апоптозе. Показано, что PIM1 обладает онкогенной активностью при Т-клеточных лимфобластных новообразованиях. Активация PIM1 происходит путем редких транслокаций, управляемых Т-клеточным рецептором (T-cell receptor, TCR). Ингибиторы рап-PIM киназы представляют собой новый класс лекарственных препаратов, которые могут оказаться потенциально эффективными в клинических исследованиях у больных Т-ЛБЛ и экспрессией PIM1 [25].

По мере изучения антигенного спектра при Т- и В-ОЛЛ/ЛБЛ оказалось, что в ряде случаев определяется экспрессия CD52. Алемтузумаб представляет собой генно-инженерное гуманизированное IgG1 kappa-моноклональное антитело, специфически связывающееся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов. При использовании алемтузумаба у 13 больных (возраст от 3 до 20 лет) с рецидивами Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ полная ремиссия была получена только у 1 (8%) больного [26].

В исследовании W. Zheng и соавт. [27] у 13 (38%) из 34 больных Т-ОЛЛ определялась экспрессия CD30, что позволило предположить потенциальную эффективность применения анти-CD30 моноклонального антитела брентуксимаба ведотина для лечения Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

При использовании венетоклакса, ингибитора антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы-2 (BCL-2), была установлена его эффективность в терапии острого миелоидного лейкоза [28]. В исследовании SAYA 6 больных с Р/Р Т-ЛБЛ получили венетоклак в сочетании с терапией, подобной таковой при лечении ОЛЛ, у 5 больных был достигнут противоопухолевый ответ и у 3 из ответивших больных сохранялась ремиссия при медиане наблюдения 8,4 мес. У 1 из 6 больных отмечено дальнейшее рефрактерное течение Т-ЛБЛ [29]. Комбинация венетоклакса и навитоклакса (ингибитор не только BCL-2, но и белков BCL-X<sub>L</sub> и BCL-w) с химиотерапией была эффективной в исследовании I фазы (NCT03181126) у детей и взрослых больных с Р/Р ОЛЛ/ЛБЛ — частота полных ответов составила 60% [30]. В настоящее время в нескольких доклинических исследованиях оценивается антилейкемический эффект венетоклакса в комбинации с гипометилирующими агентами (децитабином или азацитидином), в них показаны обнадеживающие результаты терапии Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ этими препаратами [31–33].

## Роль минимальной диссеминированной болезни как прогностического маркера при ЛБЛ

Выявление минимальной остаточной болезни (МОБ) является одним из важнейших критериев для стратификации по группам риска и выбора оптимальной терапевтической стратегии у больных ОЛЛ. Для неходж-

кинских лимфом был введен термин «минимальная диссеминированная болезнь», который определяет минимальную популяцию опухолевых клеток, находящихся за пределами возможностей светооптического уровня диагностики. Минимальная диссеминированная болезнь (МДБ) наряду с позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, была включена в 2015 г. в качестве критерия международной педиатрической системы стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLSS). [34]. Данная система позволяет точно оценить экстранодальную диссеминацию опухолевого процесса при помощи передовых методов диагностики и визуализации (использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией и МДБ). Чувствительные и специфичные методики, используемые для мониторинга МОБ при ОЛЛ, включая полимеразную цепную реакцию, а также проточный цитометрический анализ с использованием панели аберрантных маркеров для выявления опухолевой популяции, могут быть использованы для выявления субмикроскопической диссеминированной болезни в крови или костном мозге при ЛБЛ, их чувствительность составила 0,01% [35, 36].

Группа COG (Childrens Oncology Group) представила результаты исследования «COG AALL1231», в которое были включены 209 детей и подростков с впервые установленным диагнозом Т-ЛБЛ. У 86 (41%) больных проводили оценку МОБ методом проточной цитометрии. Больные с МОБ <0,1% (n = 75) имели более высокий показатель БСВ по сравнению с больными, у которых МОБ составила >0,1% (n = 11) (89,0% против 63,6% соответственно, p = 0,025). Показатели ОВ составили 88,9 и 72,7% соответственно, p = 0,15 [37].

В международном протоколе «LBL 2018» в стратифицирующие критерии групп риска больных Т-ЛБЛ были включены результаты исследования мутационного статуса *NOTCH1/FBXW7* (N/F) как молекулярного субстрата МДБ. Целью данного исследования являлось определение прогностической роли МДБ у детей с Т-ЛБЛ. Наличие мутации N/F было проанализировано у 58 больных. Четырехлетняя выживаемость без прогрессии составила 57% для больных с I–III стадиями и значением МДБ ≥ 3% и 80% для больных с МДБ ниже порогового значения 3% (p = 0,068). Эти результаты свидетельствуют, что мутационный статус N/F имеет важное прогностическое значение и позволяет выявить больных с неблагоприятным течением заболевания, которым показана интенсификация терапии за счет включения молекулярнонаправленных препаратов и/или трансплантационных/клеточных технологий [38].

## Результаты терапии Р/Р форм Т-ЛБЛ

По данным немецкой группы BFM [39], рецидивы при ЛБЛ развиваются в 10% случаев, а результаты лечения Р/Р Т-ЛБЛ остаются неудовлетворительными.

ОВ составила от 10 до 30%. При анализе результатов лечения Р/Р ЛБЛ оказалось, что повторная ремиссия была достигнута у 15 из 34 больных. У 13 из них в качестве консолидации ремиссии провели алло-ТГСК (5 больных живы, у 6 развился второй рецидив и 2 умерли от посттрансплантационных осложнений), 2 — ауто-ТГСК (оба умерли от прогрессии заболевания) [40]. По данным международных исследований Center for International Blood and Marrow Transplant Research® (CIBMTR), БСВ среди больных с Р/Р ЛБЛ после алло-ТГСК составляет 40%, тогда как после ауто-ТГСК — лишь 4% [41]. Японская группа по лечению лейкозов и лимфом у детей сообщила о 48 (18%) случаях Р/Р из 260 больных ЛБЛ, зарегистрированных в период с 1996 по 2004 гг. [42].

Исследовательские группы SFCE и EORTC представили данные о результатах лечения 23 больных с Р/Р ЛБЛ (18 больных с Т-ЛБЛ): 8-летняя ОВ у больных с Р/Р Т-ЛБЛ составила 8,7% [43]. Кроме того, результаты анализа большой когорты больных с рецидивами неходжкинских лимфом включали 177 случаев Р/Р Т-ЛБЛ, 8-летняя ОВ которых составила  $27 \pm 3\%$ . Исходы были хуже у больных с III стадией заболевания на момент первичной диагностики [39].

### Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором, нацеленная на CD7-позитивные клетки

За последние несколько лет Т-клетки, модифицированные геном лентивирусного химерного антигенного рецептора (*Chimeric antigen receptor*, CAR), изучали в различных клинических исследованиях. CAR Т-клеточная терапия позволила достичь ответа на лечение у более чем 90% больных Р/Р В-клеточными лимфомами [44–47], что стало основой для продолжения исследований данного метода лечения при Т-клеточных опухолях. Одной из потенциальных мишеней для CAR Т-клеточной терапии при Т-ОЛЛ/ЛБЛ может стать антиген CD7, который представляет собой поверхностный белок Т-клеток, играющий важную роль во взаимодействии Т- и В-клеток на ранних этапах лимфопоэза. CD7 появляется на ранних стадиях развития Т-клеток (до перестройки Т-клеточного рецептора) и сохраняется до поздних стадий Т-клеточного лимфопоэза. Тем не менее разработка и клиническое использование CAR Т-клеток, направленных против CD7-позитивных Т-клеточных опухолей, приведет к гибели неопухолевых Т-клеток, результатом чего может стать жизнеугрожающая Т-клеточная аплазия [48, 49]. С другой стороны, нормальные Т-клетки организма больного могут вызывать гибель CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток. Исходя из этого ведутся разработки CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток, которые устойчивы к Т-клеточному «братоубийству» и функциональны после повторного введения антигена. Ранее было показано, что удаление альфа-цепи Т-клеточного

рецептора при одновременной трансдукции тех же CAR Т-клеток, нацеленных на CD7, приводит к эффективному уничтожению именно злокачественных Т-клеток [50].

В предыдущих исследованиях иммунотоксины на основе CD7-специфичных нанотел проявляли выраженную цитолитическую активность в отношении клеточных линий CD7<sup>+</sup> Т-ОЛЛ *in vitro* [51, 52]. Разработка гуманизированной молекулы CAR, полученной из наночастиц анти-CD7, несущей костимулирующие домены ICOS, 4-1BB и CD3z, может стать безопасной и инновационной адоптивной иммунотерапией CD7-позитивных гематологических злокачественных новообразований. В открытое клиническое исследование I фазы NCT04004637 [53] были включены больные Р/Р CD7<sup>+</sup> Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые получали инфузию аутологичных CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток. Стратегия предотвращения «братоубийства» была разработана с использованием тандемного нанотела CD7 VHH6 в сочетании с пептидом эндоплазматического ретикулума/аппарата Гольджи для внутриклеточного закрепления молекул CD7. На доклинической фазе созданные таким образом CD7<sup>+</sup>CAR Т-клетки не разрушали здоровые Т-клетки организма больного и проявляли мощную цитолитическую активность, значительно замедляя лейкемогенез и увеличивая среднюю выживаемость мышей. В рамках клинического исследования частота полных ремиссий составила 87,5% (7/8) через 3 мес. после инфузии CAR Т-клеток. У 1 больного Т-ОЛЛ была достигнута полная иммунологическая ремиссия, а у 1 больного Т-ЛБЛ — полный ответ, который сохранялся более 12 мес. У 5 (62,5%) из 8 больных в дальнейшем был зафиксирован рецидив заболевания. У 87,5% больных наблюдался синдром высвобождения цитокинов 1-й или 2-й степени без Т-клеточной гипоплазии или какой-либо неврологической токсичности. Средняя концентрация CAR-Т-клеток через 12 недель после инфузии составила 857,2 клеток/мкл и оставалась обнаруживаемой до 270 дней [54–56]. Однако среди тех больных, которые достигли полного ответа, у 4 впоследствии произошел рецидив, из них у 3 больных на клетках опухоли сохранялась экспрессия CD7<sup>+</sup>, и у 1 CD7 не определялся.

Среди наиболее частых побочных явлений CAR-Т-клеточной терапии отмечают неврологическую токсичность и «цитокиновый шторм». Данные осложнения являются потенциально опасными для жизни. Сохраняется риск развития Т-клеточной аплазии при терапии CD7<sup>+</sup>CAR Т, но примерно 9% нормальных Т-клеток являются CD7-негативными, и они, наряду с введенными CD7<sup>+</sup>CAR-Т клетками, сохраняющими эндогенный комплекс CD3/TCR, могут совместно восстанавливать клеточное звено иммунной системы [57]. В исследовании I фазы (NCT04572308) применялись CD7<sup>+</sup> CAR-Т-клетки (NS7CAR) у больных с Р/Р Т-клеточными опухолями. У 19 из 20 больных с Р/Р

Т-ОЛЛ/ЛБЛ (Т-ЛБЛ  $n = 6$ ) был достигнут полный ответ. 14 больных после проведенной алло-ТГСК оставались в полной ремиссии (медиана наблюдения составила 143 дня) [58].

Таким образом, в настоящее время для улучшения результатов лечения впервые диагностированных Т-ЛБЛ разрабатываются более чувствительные критерии, особое место среди которых занимает МДБ. Но даже несмотря на риск-адаптированную терапию, имеющиеся возможности молекулярнонаправленной терапии, частота рецидивов при Т-ЛБЛ составляет 10%. Используемые режимы терапии второй линии включают протоколы группы ВФМ, разработанные для лечения рецидивов ОЛЛ (многокомпонентные протоколы с включением высокодозного метотрексата, циклофосфида/ифосфида, этопозида, L-аспарагиназы, винкристина, доксорубицина, цитарабина) и схемы, в состав которых входят неларабин, флударабин и этопозид.

Результаты лечения Р/Р Т-ЛБЛ остаются неудовлетворительными, и для улучшения показателей выжи-

ваемости данной прогностически неблагоприятной группы больных продолжают фундаментальные исследования, направленные на определение ключевых этапов лимфомагенеза, основных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), играющих пусковую роль при Т-ЛБЛ. Уточнение прогностического значения молекулярных событий, отмеченных при Р/Р Т-ЛБЛ, критериев МДБ, наряду с ответом на проводимое лечение, помогут сформировать концепцию терапии Р/Р Т-ЛБЛ, центральное место в которой должна занимать химиотерапия в сочетании с таргетными препаратами, дополняющими и помогающими наиболее полно воздействовать на опухоль-модифицированный молекулярно-иммунологический ландшафт Т-ЛБЛ. Обязательным этапом консолидации полученной второй ремиссии при Р/Р Т-ЛБЛ является алло-ТГСК. Многообещающим методом при Р/Р Т-ЛБЛ является CD7<sup>+</sup>CAR-T клеточная терапия, но саму технологию и получаемый клеточный продукт еще предстоит отработать в крупных клинических исследованиях.

## Литература

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
3. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011; 25(4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
4. Béné M.C., Castoldi G., Knapp W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10): 1783–6.
5. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518.
6. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
7. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
8. Lones, M.A., Heerema, N.A., Le Beau, et al. (2007) Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 172: 1–11.
9. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic

## References

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
3. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011; 25(4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
4. Béné M.C., Castoldi G., Knapp W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10): 1783–6.
5. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518.
6. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
7. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
8. Lones, M.A., Heerema, N.A., Le Beau, et al. (2007) Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 172: 1–11.
9. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic

- and gene expression analyses. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2011; 50: 1063–75.
10. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
11. Callens C., Baleyrier F., Lengline E., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661.
12. Ben A.R., Asnafi V., Leguay T., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression: a GRAALL study. *Blood*. 2011; 118(19): 5099–107. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334219.
13. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
14. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551.
15. Veltri G., Lovisa F., Cortese G., et al. Phosphoproteomic Analysis Reveals a Different Proteomic Profile in Pediatric Patients With T-Cell Lymphoblastic Lymphoma or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2022; 12: 913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487.
16. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
17. Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология*. 2023; 18(1): 20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
18. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
19. Cohen M.H., Johnson J.R., Justice R., et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist*. 2008; 13(6): 709–14. DOI: 10.1634/theoncologist.2006-0017.
20. Гаврилина О.А., Котова Е.С., Паровичникова Е.Н. и др. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением / рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза / лимфомы: опыт одного центра. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 382–95. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395.
21. Candoni A., Lazzarotto D., Ferrara F., et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol*. 2020; 95(12): 1466–72. DOI: 10.1002/ajh.25957.
22. Delgado-Martin C., Meyer L.K., Huang B.J., et al. JAK/STAT pathway inhibition overcomes IL7-induced glucocorticoid resistance in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2568–76. DOI: 10.1038/leu.2017.136.
23. Hui Shi, Kai Hu. Daratumumab-Primed Venetoclax Combined with Cage for Refractory/Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Patients: Single-Arm, Open-Label, Phase I Study. *Blood*. 2022; 140(Suppl. 1): 9480–1. DOI: 10.1182/blood-2022-165210.
- and gene expression analyses. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2011; 50: 1063–75.
10. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
11. Callens C., Baleyrier F., Lengline E., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661.
12. Ben A.R., Asnafi V., Leguay T., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression: a GRAALL study. *Blood*. 2011; 118(19): 5099–107. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334219.
13. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
14. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551.
15. Veltri G., Lovisa F., Cortese G., et al. Phosphoproteomic Analysis Reveals a Different Proteomic Profile in Pediatric Patients With T-Cell Lymphoblastic Lymphoma or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2022; 12: 913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487.
16. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
17. Aleshina O.A., Galitseva I.V., Kotova E.S., et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya*. 2023; 18(1): 20–30 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
18. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
19. Cohen M.H., Johnson J.R., Justice R., et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist*. 2008; 13(6): 709–14. DOI: 10.1634/theoncologist.2006-0017.
20. Gavrilina O.A., Kotova E.S., Parovichnikova E.N., et al. Nelarabine treatment in adult patients with refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: experience of a single centre. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019; 64(4): 382–95 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395.
21. Candoni A., Lazzarotto D., Ferrara F., et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol*. 2020; 95(12): 1466–72. DOI: 10.1002/ajh.25957.
22. Delgado-Martin C., Meyer L.K., Huang B.J., et al. JAK/STAT pathway inhibition overcomes IL7-induced glucocorticoid resistance in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2568–76. DOI: 10.1038/leu.2017.136.
23. Hui Shi, Kai Hu. Daratumumab-Primed Venetoclax Combined with Cage for Refractory/Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Patients: Single-Arm, Open-Label, Phase I Study. *Blood*. 2022; 140(Suppl. 1): 9480–1. DOI: 10.1182/blood-2022-165210.



24. Polgárová K., Otáhal P., Šálek C., et al. Chimeric Antigen Receptor Based Cellular Therapy for Treatment Of T-Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12: 876758. DOI: 10.3389/fonc.2022.876758.
25. De Smedt R., Peirs S., Morscio J., et al. Pre-clinical evaluation of second generation PIM inhibitors for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Haematologica.* 2019; 104(1): e17–20. DOI: 10.3324/haematol.2018.199257.
26. Angiolillo A.L., Yu A.L., Reaman G., et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(6): 978–83. DOI: 10.1002/pbc.22209.
27. Zheng W., Medeiros L.J., Young K.H., et al. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(3): 624–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.820293.
28. DiNardo C.D., Lachowicz C.A., Takahashi K., et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021; 39(25): 2768–78. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
29. Gibson A., Trabal A., McCall D., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021; 14(1): 150. DOI: 10.3390/cancers14010150.
30. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(6): 1440–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465.
31. Rahmat L.T., Nguyen A., Abdulhaq H., et al. Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Case Rep. Hematol.* 2018; 2018: 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646.
32. Farhadfar N., Li Y., May W.S., et al. Venetoclax and Decitabine for Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2021; 14: 246–51. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.10.002.
33. Zappone E., Cencini E., Defina M., et al. Venetoclax in Association with Decitabine as Effective Bridge to Transplant in a Case of Relapsed Early T-Cell Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Case Rep.* 2020; 8: 2000–2. DOI: 10.1002/ccr3.3041.
34. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
35. Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007; 5(11): 876–7, 915.
36. Stark B., Avigad S., Luria D., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823.
37. Hayashi R.J., Hermiston M.L., Teachey D., et al. MRD at the End of Induction and EFS in T-cell Lymphoblastic Lymphoma: Children's Oncology Group Trial AALL1231. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2023021184.
38. Lovisa F., Galligani I., Varotto E., et al. Prognostic Role of Minimal Disseminated Disease and *NOTCH1/FBXW7* Mutational Status in Children with Lymphoblastic Lymphoma: The AIEOP Experience. *Diagnostics.* 2021; 11(9): 1594. DOI: 10.3390/diagnostics11091594.
39. Burkhardt B., Taj M., Garnier N., et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Result-
24. Polgárová K., Otáhal P., Šálek C., et al. Chimeric Antigen Receptor Based Cellular Therapy for Treatment Of T-Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12: 876758. DOI: 10.3389/fonc.2022.876758.
25. De Smedt R., Peirs S., Morscio J., et al. Pre-clinical evaluation of second generation PIM inhibitors for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Haematologica.* 2019; 104(1): e17–20. DOI: 10.3324/haematol.2018.199257.
26. Angiolillo A.L., Yu A.L., Reaman G., et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(6): 978–83. DOI: 10.1002/pbc.22209.
27. Zheng W., Medeiros L.J., Young K.H., et al. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(3): 624–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.820293.
28. DiNardo C.D., Lachowicz C.A., Takahashi K., et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021; 39(25): 2768–78. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
29. Gibson A., Trabal A., McCall D., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021; 14(1): 150. DOI: 10.3390/cancers14010150.
30. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(6): 1440–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465.
31. Rahmat L.T., Nguyen A., Abdulhaq H., et al. Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Case Rep. Hematol.* 2018; 2018: 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646.
32. Farhadfar N., Li Y., May W.S., et al. Venetoclax and Decitabine for Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2021; 14: 246–51. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.10.002.
33. Zappone E., Cencini E., Defina M., et al. Venetoclax in Association with Decitabine as Effective Bridge to Transplant in a Case of Relapsed Early T-Cell Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Case Rep.* 2020; 8: 2000–2. DOI: 10.1002/ccr3.3041.
34. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
35. Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007; 5(11): 876–7, 915.
36. Stark B., Avigad S., Luria D., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823.
37. Hayashi R.J., Hermiston M.L., Teachey D., et al. MRD at the End of Induction and EFS in T-cell Lymphoblastic Lymphoma: Children's Oncology Group Trial AALL1231. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2023021184.
38. Lovisa F., Galligani I., Varotto E., et al. Prognostic Role of Minimal Disseminated Disease and *NOTCH1/FBXW7* Mutational Status in Children with Lymphoblastic Lymphoma: The AIEOP Experience. *Diagnostics.* 2021; 11(9): 1594. DOI: 10.3390/diagnostics11091594.
39. Burkhardt B., Taj M., Garnier N., et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Result-

- ing Treatment Recommendations. *Cancers*. 2021; 13(9): 2075. DOI: 10.3390/cancers13092075.
40. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
41. Gross T.G., Hale G.A., He W., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2): 223–30. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
42. Mitsui T., Mori T., Fujita N., et al. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 591–5. DOI: 10.1002/pbc.21941.
43. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., et al. SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990.
44. Jacoby E., Shahani S.A., Shah N.N. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies. *Immunol Rev*. 2019; 290(1): 39–59. DOI: 10.1111/imr.12774.
45. Raje N., Berdeja J., Lin Y., et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): 1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.
46. Sánchez-Martínez D., Baroni M.L., Gutierrez-Agüera F., et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019; 133(21): 2291–304. DOI: 10.1182/blood-2018-10-882944.
47. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(14): 1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
48. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., et al. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015; 126(8): 983–92. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629527.
49. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
50. Cooper M.L., Choi J., Staser K., et al. An “off-the-shelf” fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies. *Leukemia*. 2018; 32(9): 1970–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0065-5.
51. Tang J., Li J., Zhu X., et al. Novel CD7-specific nanobody-based immunotoxins potently enhanced apoptosis of CD7-positive malignant cells. *Oncotarget*. 2016; 7(23): 34070–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8710.
52. Yu Y., Li J., Zhu X., et al. Humanized CD7 nanobody-based immunotoxins exhibit promising anti-T-cell acute lymphoblastic leukemia potential. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1969–83. DOI: 10.2147/IJN.S127575.
53. Zhang M., Chen D., Fu X., et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(13): 2830–843. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4097.
54. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
55. Feng J., Xu H., Cinquina A., et al. Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(2): 652–61. DOI: 10.1007/s12015-020-10092-9.
- ing Treatment Recommendations. *Cancers*. 2021; 13(9): 2075. DOI: 10.3390/cancers13092075.
40. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
41. Gross T.G., Hale G.A., He W., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2): 223–30. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
42. Mitsui T., Mori T., Fujita N., et al. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 591–5. DOI: 10.1002/pbc.21941.
43. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., et al. SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990.
44. Jacoby E., Shahani S.A., Shah N.N. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies. *Immunol Rev*. 2019; 290(1): 39–59. DOI: 10.1111/imr.12774.
45. Raje N., Berdeja J., Lin Y., et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): 1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.
46. Sánchez-Martínez D., Baroni M.L., Gutierrez-Agüera F., et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019; 133(21): 2291–304. DOI: 10.1182/blood-2018-10-882944.
47. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(14): 1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
48. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., et al. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015; 126(8): 983–92. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629527.
49. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
50. Cooper M.L., Choi J., Staser K., et al. An “off-the-shelf” fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies. *Leukemia*. 2018; 32(9): 1970–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0065-5.
51. Tang J., Li J., Zhu X., et al. Novel CD7-specific nanobody-based immunotoxins potently enhanced apoptosis of CD7-positive malignant cells. *Oncotarget*. 2016; 7(23): 34070–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8710.
52. Yu Y., Li J., Zhu X., et al. Humanized CD7 nanobody-based immunotoxins exhibit promising anti-T-cell acute lymphoblastic leukemia potential. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1969–83. DOI: 10.2147/IJN.S127575.
53. Zhang M., Chen D., Fu X., et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(13): 2830–843. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4097.
54. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
55. Feng J., Xu H., Cinquina A., et al. Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(2): 652–61. DOI: 10.1007/s12015-020-10092-9.

56. Xie L., Ma L., Liu S., et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting CD7 in a child with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96: 107731. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107731.
57. Reinhold U., Abken H., Kukul S., et al. CD7- T cells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol.* 1993; 150(5): 2081–9.
58. Lu P., Liu Y., Yang J., et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase 1 clinical trial. *Blood.* 2022; 140(4): 321–34. DOI: 10.1182/blood.2021014498.

### Информация об авторах

**Павлова Татьяна Юрьевна\***, гематолог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

**Валиев Тимур Теймуразович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры детской онкологии имени акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

#### \* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 04.09.2024  
Принята к печати: 14.10.2024

56. Xie L., Ma L., Liu S., et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting CD7 in a child with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96: 107731. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107731.
57. Reinhold U., Abken H., Kukul S., et al. CD7- T cells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol.* 1993; 150(5): 2081–9.
58. Lu P., Liu Y., Yang J., et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase 1 clinical trial. *Blood.* 2022; 140(4): 321–34. DOI: 10.1182/blood.2021014498.

### Information about the authors

**Tatyana Y. Pavlova\***, Hematologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

**Timur T. Valiev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Svetlana R. Varfolomeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

#### \* Corresponding author

Received 04 Sep 2024  
Accepted 14 Oct 2024

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМ МОНОКЛОНАЛЬНЫМ АНТИТЕЛОМ (CD19/CD3) У БОЛЬНОГО С РЕЦИДИВОМ Rh-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С МАССИВНЫМ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТОМ

Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю., Васильева А.Н., Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Боголюбова А.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Больные с рецидивирующим/рефрактерным Rh-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют плохой прогноз и ограниченные возможности лечения. У этой группы больных применяют терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR-T), моноклональными антителами (блинатумомаб, инотузумаб/озогамицин) в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ. Однако при развитии рецидива или рефрактерности после применения одного из этих методов лечения не изучены долгосрочные результаты.

**Цель:** представить наблюдение применения анти-CD19 CAR Т терапии после терапии блинатумомабом у больного с рецидивирующим течением Rh-позитивного ОЛЛ.

**Основные сведения.** У больного в возрасте 28 лет был впервые установлен диагноз Rh-позитивного В-ОЛЛ (транскрипт p210) в 2014 г. В 1-й линии лечения ему проводили терапию по протоколу «ОЛЛ-2009» с иматинибом, трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Однако спустя 2 месяца выявлен первый молекулярный рецидив, иматиниб заменили на дазатиниб. В ноябре 2016 г. диагностирован второй рецидив, в 2017 г. — третий рецидив с поражением яичка и мутацией T315I, начата терапия понатинибом. В 2022 г. развился 4-й костномозговой рецидив, проводилась терапия блинатумомабом (5 курсов) в сочетании с понатинибом. Однако после 5-го курса терапии отмечено появление лейкемидов, к терапии был добавлен асциминиб. Но клинический эффект не получен. Больному была проведена анти-CD19 CAR Т терапия. Полный ответ на CAR Т клеточную терапию подтвержден на 28-й день после введения CAR Т. Дальнейшее наблюдение на протяжении года продемонстрировало стойкий клинический ответ и персистенцию CD3-позитивных CAR Т клеток. Приведенное клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR Т клеточной терапии у больного CD19-позитивным комбинированным рецидивом В-ОЛЛ с массивным экстрамедуллярным компонентом после терапии блинатумомабом показало долгосрочную эффективность при сроке наблюдения 1 год.

**Ключевые слова:** Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, анти-CD19 терапия, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование выполнено в соответствии с государственным заданием № 056-00021-24-00 на выполнение научных исследований ФГБУ «НМИЦ гематологии», утвержденным 14.01.2024 Минздравом России.

**Для цитирования:** Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю., Васильева А.Н., Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Боголюбова А.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н. Эффективность терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором после терапии биспецифическим моноклональным антителом (CD19/CD3) у больного с рецидивом Rh-позитивного острого лимфобластного лейкоза с массивным экстрамедуллярным компонентом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):474–483. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-474-483>

# EFFICACY OF ANTI-CD19 CAR T THERAPY AFTER BISPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY (CD19/CD3) THERAPY IN A PATIENT WITH RELAPSED Ph-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH A MASSIVE EXTRAMEDULLARY COMPONENT

Aleshina O.A.\* , Akezheva K.A., Eroshenkov D.Yu., Vasilyeva A.N., Shchekina A.E., Nalbandyan S.A., Galstyan G.M., Bogolyubova A.V., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Parovichnikova E.N.

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

## ABSTRACT

**Introduction.** Patients with relapsed/refractory (r/r) Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) have a poor prognosis and limited treatment options. New promising immunotherapies using CAR T cells or monoclonal antibodies (blinatumomab, inotuzumab/ozogamicin) in combination with tyrosine kinase inhibitors are being used for this group of patients. However, long-term results have not been studied when relapse or refractoriness develops after the use of one of these methods.

**Aim:** to present a clinical observation of the use of anti-CD19 CAR T therapy after blinatumomab therapy in a patient with a relapsed course of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia.

**Main findings.** A 28-year-old patient was first diagnosed with Ph-positive B-ALL (transcript p210) in 2014. In the 1st line of treatment he was treated with therapy according to the protocol 'ALL-2009' with imatinib and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, 2 months later the first molecular relapse was detected, and imatinib was replaced by dasatinib. In November 2016, a second relapse was diagnosed. In 2017, a third relapse with testicular involvement and T315I mutation was diagnosed, and therapy with ponatinib was initiated. In 2022, a 4th medullary relapse developed, and therapy with blinatumomab (5 courses) in combination with ponatinib was performed. After the 5th course of therapy, the appearance of leukaemides was noted, and asciminib was added to the therapy. However, no clinical effect was noted. The patient was treated with anti-CD19 CAR T therapy. A complete response to CAR T-cell therapy was confirmed on day 28 after CAR T administration. Further follow-up, over the course of one year, demonstrated stable clinical response and persistence of CD3-positive CAR T-cells. This case report of anti-CD19 CAR T cell therapy in a patient with CD19-positive combined relapse with massive extramedullary component after blinatumomab therapy demonstrated long-term efficacy with a 1-year follow-up.

**Keywords:** Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, anti-CD19 CAR T therapy

**Financial disclosure:** the study was performed in accordance with the state assignment № 056-00021-24-00 for the performance of scientific research of the Federal State Budgetary Institution "NMRC for Hematology" approved by the Ministry of Health of Russia on 14.01.2024.

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

**For citation:** Aleshina O.A., Akezheva K.A., Eroshenkov D.Yu., Vasilyeva A.N., Shchekina A.E., Nalbandyan S.A., Galstyan G.M., Bogolyubova A.V., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Parovichnikova E.N. Efficacy of anti-CD19 CAR T therapy after bispecific monoclonal antibody (CD19/CD3) therapy in a patient with relapsed Ph-positive acute lymphoblastic leukemia with a massive extramedullary component. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(4):474–483 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-474-483>

## Введение

Rh-позитивный (Rh+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается, по данным разных авторов, у 2–10% детей и у 25–30% взрослых больных В-ОЛЛ. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая 50% от всех случаев В-ОЛЛ у больных старше 60 лет [1, 2]. Характерной цитогенетической аномалией для Rh+ В-ОЛЛ является транслокация t(9;22). Сопоставление гена *BCR* на хромосоме 22 и гена *ABL1* на хромосоме 9 приводит к образованию гена слияния *BCR::ABL1* и химерного онкопротеина, что обуславливает конститутивную активацию тирозинкиназы *ABL1* и каскадов нисходящих сигналов [3].

Прогноз больных Rh-позитивными миелопролиферативными и лимфопролиферативными заболеваниями, включая Rh+ В-ОЛЛ, кардинально улучшился благодаря признанию ключевой роли химерного онкопротеина *BCR-ABL1* в лейкогенезе и внедрению ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), направленных на данный химерный онкопротеин [4]. Однако больные Rh+ ОЛЛ до сих пор относятся к группе высокого риска рецидива по данным как российских, так и зарубежных клинических рекомендаций, учитывая часто рецидивирующий характер течения заболевания даже при применении ИТК 2-го и 3-го поколений [5, 6]. Стандартом терапии после достижения клинико-гематологической ремиссии у молодых больных и больных без тяжелой сопутствующей патологии до сих пор является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с последующей поддерживающей терапией ИТК [7]. Несмотря на такой интенсивный подход терапии, рецидивы Rh+ ОЛЛ развиваются у 25–50% больных, особенно часто в группе больных, которым не удается выполнить алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

В настоящее время в терапии рефрактерных и рецидивирующих (Р/Р) форм Rh+ ОЛЛ уделяется важное место новым стратегиям терапии, включающим применение: конъюгата антитела с лекарственным средством (инотузумаб озогамицин), Т-клеток с химерным антигенным рецептором (анти-CD19 и CD20 CAR T) и биспецифического антитела (блинатумомаб — CD19/CD3), используемых совместно с ИТК различных поколений (1–3). В исследование G. Martinelli и соавт. [8] были включены 45 больных с Р/Р Rh+ ОЛЛ, которым проводили терапию блинатумомабом в сочетании с различными ИТК. Полной ремиссии (ПР) или ПР с частичным гематологическим восстановлением (ПРч) в течение первых 2 циклов достигли 16 из 45 больных, включая 4 из 10 больных с мутацией T315I. Медианы безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) составили 6,7 и 7,1 мес. соответственно.

В исследование, представленное американскими авторами [9], были включены 18 больных с Р/Р Rh+ за-

болеваниями (Rh+ ОЛЛ,  $n = 16$ ; лимфобластный криз (ЛБК) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ),  $n = 2$ ), которым проводили терапию инотузумаб озогамицином в сочетании с ИТК (бозутинибом — ИТК 2 поколения). ПР и ПРч были достигнуты у 15 (83%) из 18 больных, полный молекулярный ответ был подтвержден у 10 (56%) из 18 больных. При медиане наблюдения 44 мес. продолжительность ответа и ОВ составили 7,7 и 13,5 мес. соответственно.

Французской группой исследователей под руководством М.-А. Couturier проведен ретроспективный анализ терапии блинатумомабом в сочетании с ИТК (понатинибом — ИТК 3 поколения) у 26 больных с Р/Р Rh+ ОЛЛ. Все, кроме одного больного, достигли полной морфологической ремиссии (96%), а 23 достигли полного молекулярного ответа (88%). При медиане наблюдения 34,4 мес. ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 20 и 15,3 мес. соответственно [10]. Еще одна американская группа исследователей ретроспективно изучила 12 больных, из которых у 9 больных был Р/Р Rh+ ОЛЛ и у 3 больных — ЛБК ХМЛ, которым проводили терапию блинатумомабом в сочетании с ИТК (понатиниб,  $n = 8$ ; дазатиниб,  $n = 3$ ; бозутиниб,  $n = 1$ ). Полный гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы составили 75% (9/12), 71% (5/7) и 50% (3/6) соответственно. ОВ в течение 1 года составила 73% [11]. Терапия, включавшая конъюгат антитела с лекарственным средством (инотузумаб озогамицин) и биспецифическое антитело (блинатумомаб), используемые совместно с ИТК, показала высокую эффективность при сравнительно низкой токсичности.

Однако все клинические исследования описывают результаты в первые годы наблюдения, а при более отсроченном наблюдении 5-летняя ОВ этих больных не превышала 10–15% [5, 6]. При этом нет рекомендаций о том, в какой последовательности наиболее эффективно использовать тот или иной метод таргетной и/или иммунотерапии с целью улучшения долгосрочных результатов терапии.

Внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T cell — CART) открыло новые перспективы лечения этой группы больных. CAR Т-клетки представляют собой генетически модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический антиген [12]. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который, как правило, является варибельным фрагментом опухоли-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецепторного комплекса, состоящего

из трансмембранного, сигнального домена и последовательности костимуляторных молекул, которые опосредует активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожить опухолевую клетку, то есть имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и Т-лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию.

Ранее была показана эффективность CAR Т-клеточной терапии в достижении ремиссии при Р/Р течении В-ОЛЛ, включая Rh+ ОЛЛ [13]. В исследовании были включены 53 больных с Р/Р В-ОЛЛ, в том числе 16 (30%) больных с Rh+ОЛЛ, включая 5 больных с мутацией киназы ABL T315I. После инфузии CAR Т-клеток у 14 (26%) из 53 больных наблюдался тяжелый синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), 1 больной умер. Полная ремиссия наблюдалась у 83% больных. При медиане наблюдения 29 мес. (от 1 до 65 мес.) медиана БСВ составила 6,1 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) от 5,0 до 11,5), а медиана ОВ составила 12,9 мес. (95% ДИ от 8,7 до 23,4). В настоящее время проведено уже большое количество клинических исследований [13–16], оценивающих эффективность анти-CD19 CAR Т терапии у больных В-ОЛЛ (табл. 1).

В литературе описано мало случаев эффективного использования при рецидиве Rh+ ОЛЛ с массивным экстрамедуллярным компонентом последовательной иммунотерапии биспецифическим анти-CD3/анти-CD19 моноклональным антителом блинатумомабом и анти-CD19 CAR Т терапии. В исследование корейской группы авторов были включены 50 больных с Р/Р ОЛЛ, которым была проведена терапия блинатумомабом [17]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 2 линии (от 1 до 4 линий). Только 22 (44,9%) из 49 больных достигли ПР или ПРч, и у 16 (73%) из них впоследствии была реализована аллотГСК. Хотя значимых различий не наблюдалось, у больных с экстрамедуллярным поражением реже

удавалось достичь полного ответа на лечение блинатумомабом. Медианы БСВ и ОВ составили 7,5 и 8,1 мес. соответственно.

Вопрос эффективности CAR Т терапии после применения блинатумомаба остается открытым. Применение биспецифического анти-CD3/CD19 моноклонального антитела блинатумомаба при В-ОЛЛ, предшествующее CAR Т терапии, демонстрирует ухудшение результатов терапии, что связывают с особенностями экспансии и пролиферации Т-клеток. Потенциальная потеря антигена CD19 опухолевыми клетками или «ускользание» (мутация) этого антигена может отрицательно влиять на активацию, персистенцию и, как следствие, эффективность используемых анти-CD19 CAR Т-клеток. Имеются ограниченные литературные данные относительно влияния предшествующего воздействия блинатумомаба на последующие результаты анти-CD19 CAR Т терапии. Американской группой исследователей было проведено многоцентровое ретроспективное исследование у детей и молодых взрослых с р/р ОЛЛ, которые получали анти-CD19 CAR-Т клеточную терапию [18]. В исследование были включены 412 больных, медиана возраста которых была 12,7 года. Показано, что у больных, у которых не подтвержден ответ на терапию блинатумомабом, реже достигалась ПР после терапии анти-CD19 CAR Т (20 из 31, 64,5%), чем у больных с ПР после терапии блинатумомабом (39 из 42, 92,9%) или у больных, которым не проводили терапию блинатумомабом (317 из 339, 93,5%),  $p < 0,0001$ . После анти-CD19 CAR Т терапии у больных, не ответивших на предшествующую терапию блинатумомабом, наблюдались более плохие долгосрочные результаты CAR Т терапии: так, 6-месячная БСВ составила 27,3% при сравнении с БСВ 66,9% у больных, у которых был ответ на терапию блинатумомабом ( $p < 0,0001$ ) или БСВ 72,6% у больных, не получавших блинатумомаб ( $p < 0,0001$ ). Распространенным механизмом рецидива после анти-CD19 CAR Т или блинатумомаба является снижение регуляции целевого

**Таблица 1.** Результаты основных клинических исследований по применению анти-CD19 CAR Т терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ  
**Table 1.** Results of major clinical trials on the use of anti-CD19 CAR-T therapy in patients with P/R B-ALL

clinicaltrial.gov	Медиана возраста, лет Median age, years	Число больных, n Number of patients, n	Медиана наблюдения (мес.) Median follow-up (months)	Частота ПР/МОБнег, % CR/MRDneg frequency, %	Медиана ОВ/БСВ, мес. Median OS/EFS, months	1-летняя ОВ, БСВ 1-year OS, EFS	СВЦ ≥ 3-й степени, % CRS ≥ 3 degree, %	ИКАНС ≥ 3-й степени, % ICANS ≥ 3 degree, %
NCT02614066 [13]	40	55	16,4	71/69	18,2/11,6		24	25
NCT01593696 [14]	13,5	50	56	62/56	10,5/3,1		18	8
NCT01044069 [12]	44	53	29	83/67	12,9/6,1		26	42
NCT02435849 [15]	11	75	13,1	60/нд/нд		76/50	77	40

Примечание: СВЦ — синдром выброса цитокинов; ИКАНС — иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром, МОБнег — негативная минимальная остаточная болезнь, ПР — полная ремиссия, ОВ — общая выживаемость, БСВ — бессобытийная выживаемость, нд — нет данных  
Notes. CRS — cytokine release syndrome, ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MRDneg — minimal residual disease negative, CR — complete remission, OS — overall survival, EFS — event free survival, nd — no data

антигена или его ускользание. В данном исследовании продемонстрировано, что у больных, не ответивших на терапию блинатумомабом, результаты хуже, чем у больных, не получавших блинатумомаб, или у тех, кто ранее ответил на терапию блинатумомабом. Необходимы дополнительные исследования для расшифровки механизмов отсутствия ответа на лечение блинатумомабом и того, как они могут влиять на ответ CAR T-клеток, независимо от ускользания антигена.

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR T терапии после терапии блинатумомабом у больного с рецидивирующим течением Ph-позитивного В-ОЛЛ.

### Клиническое наблюдение

Больному К. впервые диагноз «Ph-позитивный В-ОЛЛ (ВII вариант, с транскриптом p210) был установлен в 2014 г. в возрасте 28 лет. В дебюте заболевания не выявляли экстрамедуллярного вовлечения и нейтролейкемии. В первой линии лечения проводили терапию по протоколу «ОЛЛ-2009» в комбинации с иматинибом (400 мг/сут). После достижения молекулярной ремиссии в 2015 г. была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Однако спустя 2 мес. после алло-ТГСК был диагностирован первый молекулярный рецидив, вследствие чего произведена замена иматиниба на дазатиниб (70 мг/сут). Исследование мутационного статуса гена *BCR:: ABL1* не выполняли. Через 2 мес. была достигнута вторая молекулярная ремиссия.

В январе 2016 г. была прервана терапия дазатинибом в связи с развитием инфекционных осложнений и гепатотоксичностью. После прерывания терапии в ноябре 2016 г. констатирован второй молекулярный рецидив заболевания, возобновлена терапия дазатинибом, и через 4 мес. вновь достигнут полный ответ. В июле 2017 г., несмотря на проводимую терапию дазатини-

бом, диагностирован третий развернутый рецидив (*BCR-ABLp210* 0,03% в костном мозге) с экстрамедуллярным поражением левого яичка. При обследовании была обнаружена мутация T315I/944. Была выполнена орхофуникулэктомия левого яичка и начата терапия понатинибом (45 мг/сут). В результате терапии через 3 мес. была достигнута ремиссия заболевания.

Однако в мае 2022 г. у больного на фоне приема понатиниба развилось желудочно-кишечное кровотечение. При госпитализации в городскую больницу г. Москвы была выполнена эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), выявлено кровотечение из варикозного расширения вен пищевода и желудка. В биохимическом анализе крови выявлено увеличение активности аланинаминотрансферазы до 118 ед/л, щелочной фосфатазы до 260 ед/л, концентрация общего билирубина была в пределах нормы. С помощью ультразвукового исследования был исключен тромбоз вен портальной системы.

Были выполнены лапаротомия с азигопортальным разобщением, деваскуляризацией желудка, гастротомия, прошивание варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, биопсия печени. По данным биопсии данных в пользу поражения печени острым лейкозом не получено, однако обнаружена морфологическая картина хронического гепатита низкой гистологической активности, стадия фиброза 3, с признаками холангиопатии и выраженной капилляризации синусоидов. Таким образом, после обследования (вирусологические, серологические исследования, биохимические исследования) установлен диагноз «Цирроз печени без установленной причины» (аутоиммунная и вирусная этиологии исключены).

В декабре 2022 г. у больного был верифицирован четвертый костномозговой рецидив. Была начата терапия блинатумомабом (28 мг/сут в течение 28 дней) в сочетании с понатинибом (45 мг/сут), достигнута молекулярная ремиссия заболевания. После 3-го курса

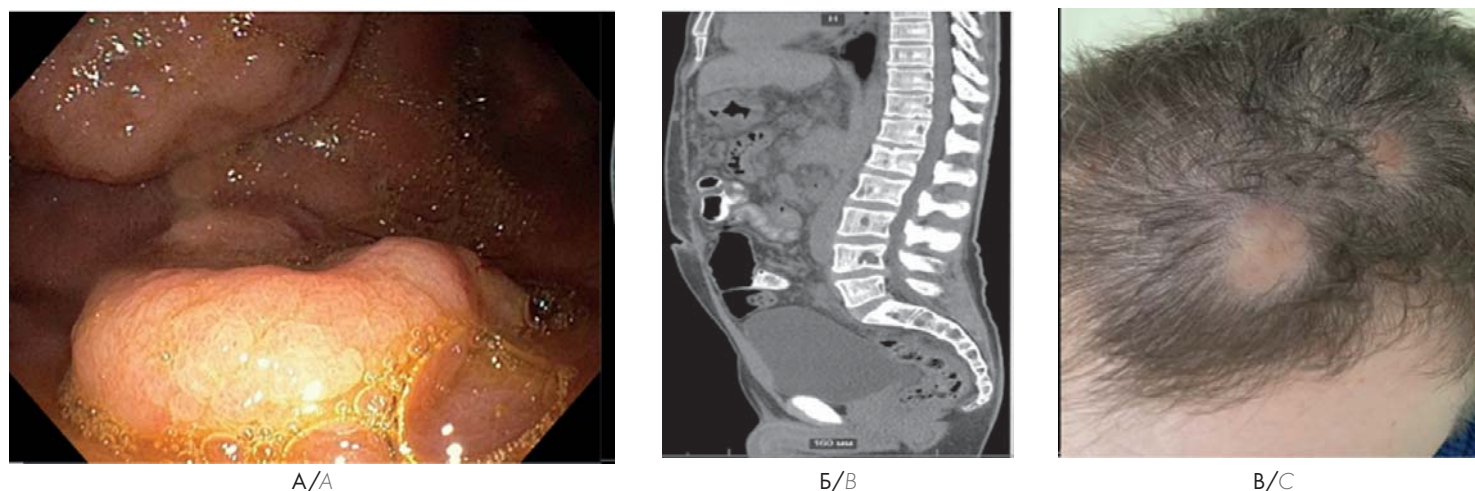


Рисунок 1. Данные больного К. А — эндоскопическая картина экстрамедуллярного поражения желудка у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ; Б. Данные ПЭТ/КТ — поражение органов ниже диафрагмы, асцит у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ; В — поражение кожи у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ

Figure 1. Data from patient K.A. Endoscopic picture of extramedullary gastric lesion in patient K. with Ph+ B-ALL; B. PET/CT findings — organ involvement below the diaphragm, ascites in patient K with Ph+ B-ALL; C. Skin lesions in patient K with Ph+ B-ALL



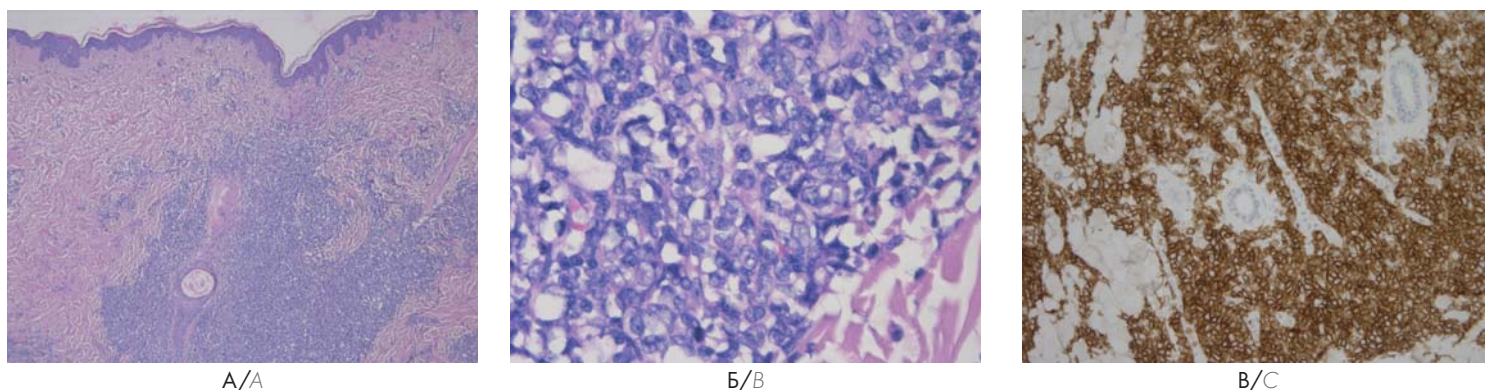
блинатумомаба с понатинибом не выявлен транскрипт p210 в костном мозге, что свидетельствовало о молекулярном ответе по костному мозгу. Были продолжены 4-й и 5-й курс терапии блинатумомабом в сочетании с понатинибом, однако отмечено появление мягкотканых образований на коже волосистой части головы.

Больной впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июле 2023 г., где ему была выполнена биопсия образования кожи (рис. 1). По данным гистологического и иммуногистохимического исследований подтверждена опухолевая инфильтрация CD19-позитивными клетками (рис. 2). По данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (рис. 1) выявлены множественные лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы, множественные очаги поражения брюшины с распространением на паренхиму печени, асцит, множественные очаги поражения кожи головы и передней грудной стенки (SUVmax очагов составил 5,77–10,85). По данным ЭГДС (рис. 1) выявлена массивная специфическая инфильтрация тела желудка, выполнена биопсия из большой кривизны тела желудка. В биоптате обнаружена специфическая инфильтрация, подтвержденная данными гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований: обнаружены В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи Ig, транскрипт p210. По данным исследования костного мозга, количество бластных клеток было 3,2%, однако выявлен транскрипт p210 химерного гена *BCR-ABL1* в количестве 0,646%, что подтвердило поражение костного мозга.

Учитывая прогрессию В-ОЛЛ на фоне терапии понатинибом и блинатумомабом, распространенность опухолевого процесса, блинатумомаб был отменен, к терапии понатинибом был добавлен асциминиб в дозе 400 мг/сут. Однако через месяц терапии клинический

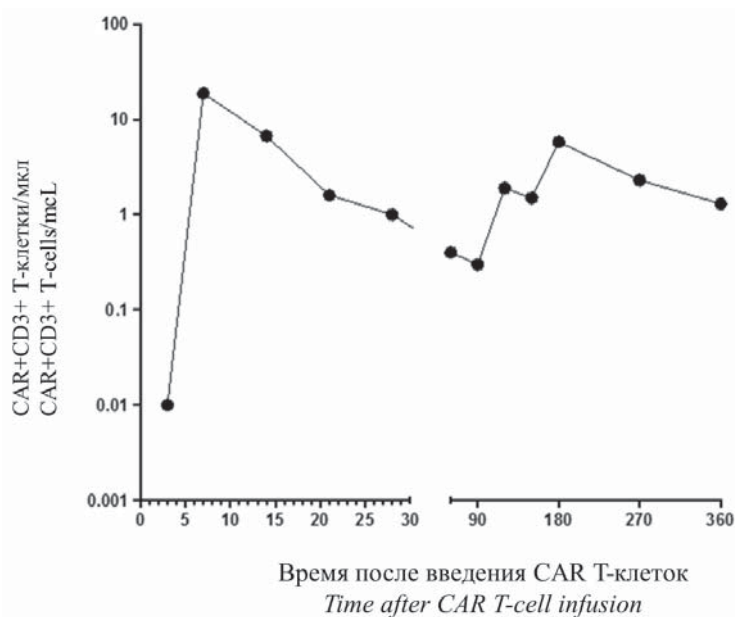
эффект в виде регресса экстрамедуллярных очагов не был получен. С целью циторедукции проведена химиотерапия по схеме «СНОР» с асциминибом, понатинибом и венетоклаксом, однако сохранялись асцит, массивное экстрамедуллярное опухолевое поражение. В качестве дальнейшей опции лечения было рассмотрено проведение терапии анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии. По данным исследований до лимфодеплеции в процессе подготовки к CAR Т-клеточной терапии бластные клетки в костном мозге составляли 0,4%, транскрипт гена *BCR/ABL* (p210) — 0,018%. По данным ПЭТ/КТ выявлялись очаги патологической метаболической активности, характерной для неопластического процесса, в конгломерате забрюшинных лимфатических узлов, в единичных очагах поражения брюшины, поражения кожи головы.

В связи с наличием экстрамедуллярного поражения, а также варикозно-расширенных вен пищевода и желудка была выполнена ЭГДС, взята биопсия из участка инфильтрации на большой кривизне тела желудка: эндоскопически, гистологически, молекулярно-генетически подтверждено специфическое поражение желудка. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом иммунофенотипирования выявлено отсутствие CD19-позитивных В-клеток. Лимфодеплецию провели в режиме: флу-дарабин суммарно 120 мг/м<sup>2</sup> (с –5 по –2 дни) и циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> (на –2 день). Перед введением CAR Т-клеток проводили профилактику СВЦ тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. ИТК были отменены за 7 дней до введения CAR Т. В день 0 было введено 0,5×10<sup>6</sup> анти-CD19 CAR-позитивных (CAR+) Т-клеток/кг массы тела больного. В +1 день введено дополнительно 2×10<sup>6</sup> CAR+ клеток/кг. На +7 день у больного развился синдром выброса цитокинов (СВЦ) I степени: повышение температуры тела до 39,5 °С, без гемодинамических и ды-



**Рисунок 2.** Биоптат кожи. Экстрамедуллярный субстрат В-ОЛЛ: А — в коже с ортокератозом во всех отделах ретикулярной дермы определялся крупноочаговый инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×50; Б — клетки инфильтрата представлены среднего размера клетками с бластной морфологией, округло-овальными или неправильной формы ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×630. В — иммуногистохимический препарат, реакция с антителами к CD19, опухолевые клетки мономорфно экспрессировали CD19 (интенсивная мембранная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200.

**Figure 2.** Skin biopsy. Extramedullary ALL substrate: A. In the skin with orthokeratosis, large-focal infiltrate was determined in all parts of the reticular dermis. Hematoxylin & eosin. ×50; B. Infiltrate cells are medium-sized cells with blast morphology, round-oval or irregular nuclei, high nuclear-cytoplasmic ratio. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×630; C. Immunohistochemical preparation, reaction with antibodies to CD19. Tumor cells monomorphically express CD19 (intense membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200



**Рисунок 3.** Персистенция CAR+ Т-клеток у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ  
**Figure 3.** CAR+T cell persistence in patient K. with Ph+ B-ALL

хательных нарушений, концентрация интерлейкина 6 в периферической крови составила 1026 пг/мл. В связи с выбросом цитокинов был введен тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг. Других осложнений, в том числе гранулоцитопении, не было (гемоглобин 92 г/л, лейкоциты  $3,82 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $1,76 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $110 \times 10^9/\text{л}$ ).

Ответ на CAR Т-клеточную терапию подтвержден на +28 день с момента первого введения CAR Т-клеток. По данным контрольного обследования, в пунктате костного мозга бластные клетки составили 1 %, транскрипт p210 не был выявлен (0 %), по данным ПЭТ/КТ установлен полный метаболический ответ, по шкале Deauville [19] 3 балла, очагов гиперфиксации в лимфатических узлах, коже головы и шеи не выявлено. По данным ЭГДС поражение желудка не обнаружено. В биоптате слизистой желудка клональность по генам тяжелой цепи Ig отсутствовала. Количество CAR+ Т-клеток в периферической крови составило 1 кл/мкл (рис. 3). При дальнейшем наблюдении на протяжении 12 мес. сохранялся ответ после CAR Т-терапии без применения ИТК и других химиопрепаратов, включая МОБ-негативную ремиссию по данным полимеразной цепной реакции, выявлялась персистенция CAR+ Т-клеток в периферической крови. На 12-й месяц наблюдения, по данным иммунофенотипирования крови, отмечено появление CD19+ В-клеток ( $0,028 \times 10^3/\text{мкл}$ ). От выполнения алло-ТГСК было решено отказаться, учитывая наличие у больного цирроза печени неуточненной этиологии.

Таким образом, после проведения анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии был достигнут полный ответ, который сохраняется без дальнейшей поддерживающей терапии в течение 12 месяцев.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности анти-CD19 CAR Т-терапии при рефрактерном течении CD19-позитивного Ph+ В-ОЛЛ после терапии анти-CD19/CD3 биспецифическим антителом в сочетании с ИТК (блинатумомаб с понатинибом). Чем обусловлена рефрактерность, с учетом сохранения антигена CD19 опухолевыми клетками, остается неизвестным. По данным литературы [20], при массивном экстрамедуллярном поражении эффективность блинатумомаба резко уменьшается, а рецидивы выявляются чаще. Группа авторов [20] ретроспективно проанализировала 132 больных с Р/Р В-ОЛЛ, которым проводили терапию блинатумомабом. У 89 больных не удалось достичь ответа на терапию, у 38 (43 %) из них отмечалось экстрамедуллярное поражение. Экстрамедуллярный рецидив/прогрессирование были выявлены в 17 (36 %) случаях, которые были рефрактерны к блинатумомабу, и у 21 (50 %) больного, которые изначально ответили на терапию, но у которых впоследствии развился рецидив.

CD19 как маркер В-лимфоцитов экспрессируется всеми опухолевыми клетками при впервые диагностированном В-ОЛЛ. Иммунотерапия, нацеленная на CD19, более эффективна при Р/Р В-ОЛЛ по сравнению с химиотерапией [21]. По данным метаанализа [22], терапия Р/Р В-ОЛЛ анти-CD19 CAR Т-клетками оказалась эффективней терапии блинатумомабом. Терапия CAR Т-клетками была ассоциирована со значительно более продолжительной ОВ и БСВ по сравнению с блинатумомабом (2-летняя ОВ 55 % против 25 %; 2-летняя БСВ 40 % против 22 %). Эта эффективность обусловлена большей вероятностью достижения полной ремиссии при терапии CAR Т-клетками при сравнении с терапией блинатумомабом, и тем самым у большего числа больных смогли выполнить алло-ТГСК.

Экстрамедуллярные рецидивы достаточно часты после терапии блинатумомабом, в отличие от CAR Т-терапии [22]. Однако имеются клинические наблюдения [21, 23], в которых показана возможность достижения полной ремиссии на терапии блинатумомабом у больных с рецидивами после анти-CD19 CAR Т-терапии. Данные этих исследований нужно с осторожностью экстраполировать на больных с Ph+ В-ОЛЛ в связи с использованием в данной группе ИТК, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику клеточных и иммунных препаратов.

Таким образом, настоящее клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии у больного с CD19-позитивным рецидивом Ph+ В-ОЛЛ, протекавшем с массивным экстрамедуллярным поражением после терапии блинатумомабом с понатинибом, показало эффективность и возможность длительного сохранения ремиссии без проведения алло-ТГСК и поддерживающей терапии ИТК.

**Литература**

1. Burmeister T., Schwartz S., Bartram C.R., et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112(3): 918–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149286.
2. Roberts K.G. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(3): 212–21. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
3. Kang Z.J., Liu Y.F., Xu L.Z., et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016; 27: 48. DOI: 10.1186/s40880-016-0108-0.
4. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G., et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 123(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
5. Острые лимфобластные лейкозы. Российские национальные клинические рекомендации. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М., 2020.
6. Brown P.A., Shah B., Advani A., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(9): 1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042. PMID: 34551384.
7. Stelljes M., Marks D.I., Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. (Eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. 2024; 649–57. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9\_72.
8. Martinelli G., Boissel N., Chevallier P., et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795–802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.
9. Jain N., Maiti A., Ravandi F., et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021; 96(8): 1000–7. DOI: 10.1002/ajh.26238.
10. Couturier M.A., Thomas X., Raffoux E., et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(3): 620–9. DOI: 10.1080/10428194.2020.1844198.
11. Assi R., Kantarjian H., Short N.J., et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 897–901. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.101.
12. Mchayleh W., Bedi P., Sehgal R., Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future Is Now. *J Clin Med*. 2019; 8(2): 207. DOI: 10.3390/jcm8020207.
13. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Shah N.N., Lee D.W., Yates B., et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): 1650–9. DOI: 10.1200/JCO.20.02262.
16. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
17. Jung S.H., Lee S.R., Yang D.H., et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic

**References**

1. Burmeister T., Schwartz S., Bartram C.R., et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112(3): 918–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149286.
2. Roberts K.G. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(3): 212–21. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
3. Kang Z.J., Liu Y.F., Xu L.Z., et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016; 35: 48. DOI: 10.1186/s40880-016-0108-0.
4. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G., et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 123(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
5. Acute lymphoblastic leukemia. Russian national recommendations. Ed. Parovichnikova E.N. Moscow, 2020 (In Russian).
6. Brown P.A., Shah B., Advani A., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(9): 1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042. PMID: 34551384.
7. Stelljes M., Marks D.I., Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. (Eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. 2024; 649–57. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9\_72.
8. Martinelli G., Boissel N., Chevallier P., et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795–802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.
9. Jain N., Maiti A., Ravandi F., et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021; 96(8): 1000–7. DOI: 10.1002/ajh.26238.
10. Couturier M.A., Thomas X., Raffoux E., et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(3): 620–9. DOI: 10.1080/10428194.2020.1844198.
11. Assi R., Kantarjian H., Short N.J., et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 897–901. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.101.
12. Mchayleh W., Bedi P., Sehgal R., Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future Is Now. *J Clin Med*. 2019; 8(2): 207. DOI: 10.3390/jcm8020207.
13. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Shah N.N., Lee D.W., Yates B., et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): 1650–9. DOI: 10.1200/JCO.20.02262.
16. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
17. Jung S.H., Lee S.R., Yang D.H., et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic

leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019; 98(1): 151–8. DOI: 10.1007/s00277-018-3495-2.

18. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022; 40(9): 932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

19. Hasenclever D., Kurch L., Mauz-Körholz C., et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1301–8. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9.

20. Aldoss I., Otoukesh S., Zhang J., et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2022; 128(3): 529–35. DOI: 10.1002/cncr.33967.

21. QiY., LiuH., LiX., et al. Blinatumomab salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2230888. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230888.

22. Zhai Y., Hong J., Wang J., et al. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2024; 17(1–3): 67–76. DOI: 10.1080/17474086.2023.2298732.

23. El Chaer F., Holtzman N.G., Sausville E.A., et al. Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Pre-B-ALL after CD19-Directed CAR-T Cell Therapy Successfully Treated with Combination of Blinatumomab and Ponatinib. *Acta Haematol.* 2019; 141(2): 107–10. DOI: 10.1159/000495558.

leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019; 98(1): 151–8. DOI: 10.1007/s00277-018-3495-2.

18. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022; 40(9): 932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

19. Hasenclever D., Kurch L., Mauz-Körholz C., et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1301–8. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9.

20. Aldoss I., Otoukesh S., Zhang J., et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2022; 128(3): 529–35. DOI: 10.1002/cncr.33967.

21. QiY., LiuH., LiX., et al. Blinatumomab salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2230888. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230888.

22. Zhai Y., Hong J., Wang J., et al. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2024; 17(1–3): 67–76. DOI: 10.1080/17474086.2023.2298732.

23. El Chaer F., Holtzman N.G., Sausville E.A., et al. Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Pre-B-ALL after CD19-Directed CAR-T Cell Therapy Successfully Treated with Combination of Blinatumomab and Ponatinib. *Acta Haematol.* 2019; 141(2): 107–10. DOI: 10.1159/000495558.

### Информация об авторах

**Алешина Ольга Александровна\***, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

**Акежева Карина Амирбиевна**, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: akezheva@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>

**Ерошенко Даниил Юрьевич**, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eroshenkov1999@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7826-8304>

**Васильева Анастасия Николаевна**, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilnastia@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

### Information about the authors

**Olga A. Aleshina\***, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cellular and Immune Therapy Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

**Karina A. Akezheva**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: akezheva@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>

**Daniil Yu. Yerashenkov**, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: eroshenkov1999@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7826-8304>

**Anastasia N. Vasileva**, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depression, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilnastia@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

**Щекина Антонина Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: shekina\_ae@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

**Налбандян Сирануш Ашотовна**, реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: siranushik1995@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

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

**Боголюбова Аполлиналия Васильевна**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

**Гальцева Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kovrigina-alla@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Паровичникова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 23.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**Antonina E. Shchekina**, Cand. Sci. (Med.), Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: shekina\_ae@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

**Siranush A. Nalbandyan**, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: siranushik1995@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

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

**Apollinariya V. Bogolyubova**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

**Irina V. Galtseva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: irinagaltseva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Anatomy Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kovrigina-alla@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Elena N. Parovichnikova**, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

\* Corresponding author

Received 23 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛООБЪЕМНОГО МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Кумукова И.Б.<sup>1,2\*</sup>, Курникова Е.Е.<sup>1</sup>, Гарлоева Ю.Н.<sup>1</sup>, Трахтман П.Е.<sup>1</sup>, Балашов Д.Н.<sup>1</sup>, Шелихова Л.Н.<sup>1</sup>, Скворцова Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы» 142770, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является привлекательным методом лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при отсутствии эффекта системной иммуносупрессии. Однако использование ЭКФ ограничено необходимостью проведения лейкоцитафереза. Существуют модификации ЭКФ без применения лейкоцитафереза, в частности малообъемный ЭКФ (МО-ЭКФ).

**Цель:** анализ применения МО-ЭКФ для лечения больных с острой РТПХ (оРТПХ) и хронической РТПХ (хРТПХ).

**Больные и методы.** Проанализированы результаты лечения 9 больных оРТПХ и 15 больных хРТПХ методом МО-ЭКФ за период с апреля 2021 по март 2024 г. Клеточный продукт был получен методом эксфузии 15–30 мл цельной крови с последующей фотохимиообработкой. Обработанный аутологичный клеточный продукт вводили больному.

**Результаты.** Частота общего ответа у больных оРТПХ составила 44 %, а частота органоспецифического ответа при поражении кожи составила 56 %, при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 40 %. При лечении хРТПХ частота общего ответа составила 73,3 %; эффективность терапии при поражении кожи — 71 %; при поражении ЖКТ — 67 %; при поражении легких — 67 %; при поражении глаз — 100 %, при поражении печени — 100 %.

**Заключение.** МО-ЭКФ может рассматриваться как эффективный метод лечения оРТПХ и хРТПХ и как альтернатива стандартному ЭКФ при невозможности выполнения лейкоцитафереза.

**Ключевые слова:** экстракорпоральный фотоферез, реакция «трансплантат против хозяина»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Гарлоева Ю.Н., Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В. Результаты применения малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии для лечения реакции «трансплантат против хозяина». Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):484–498. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-484-498>

# CLINICAL APPLICATION OF A LOW-VOLUME EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Kumukova I.B.<sup>1,2</sup>, Kurnikova E.E.<sup>1</sup>, Garloeva J.N.<sup>1</sup>, Trakhtman P.E.<sup>1</sup>, Balashov D.N.<sup>1</sup>, Shelikhova L.N.<sup>1</sup>, Skvorcova J.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 142770, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Extracorporeal photopheresis (ECP) is an attractive method of treating graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to the lack of systemic immunosuppression. However, the clinical use of ECP is often limited by the need for leukapheresis. There are modifications of ECP without the use of leukapheresis, in particular low-volume ECP.

**Aim:** to analyze the use of lv-ECP for the treatment of patients with acute and chronic GvHD.

**Patients and methods.** The results of treatment of 9 cases of acute GVHD and 15 cases of chronic GVHD using the lv-ECP from April 2021 to March 2024 are presented. The cellular product was obtained by effusion of 15-30 ml of whole blood followed by photochemical treatment. The processed autologous cell product was administered to the patient.

**Results.** The overall response in patients with acute GVHD was 44%, organ-specific response for skin lesions was 56 %, and for gastrointestinal lesions, 40%. In the treatment of chronic GvHD, the overall response was 73.3 %; the effectiveness of therapy for skin lesions was 71 %; for gastrointestinal lesions 67 %; for lung damage 67 %; for eye damage 100 %, for liver damage 100 %.

**Conclusion.** lv-ECP has shown promising efficacy results in the treatment of acute and chronic GvHD. lv-ECP is an attractive alternative to standard ECP when leukapheresis is not possible.

**Key words:** extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease

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

**Funding:** the study was performed without external funding.

**For citation:** Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Garloeva J.N., Trakhtman P.E., Balashov D.N., Shelikhova L.N., Skvorcova J.V. Clinical application of a low-volume extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):484–498 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-484-498>

## Введение

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), также определяемый как экстракорпоральная фотохимиотерапия, экстракорпоральная фотоиммунотерапия, или просто фотоферез, — это вид аутологичной клеточной терапии, оказывающий иммуномодулирующее действие и применяющийся при различных заболеваниях аутоиммунного происхождения, кожной Т-клеточной лимфоме, при отторжении трансплантированных солидных органов и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1].

РТПХ является клиническим синдромом, вызванным ответом трансплантированных аллогенных клеток донора на антигены гистосовместимости, экспрессируемые на тканях реципиента. Выделяют острую РТПХ (oРТПХ) и хроническую РТПХ (xРТПХ). Интерес к ЭКФ при РТПХ вызван его относительно легкой переносимостью, а также тем, что ЭКФ, в отличие от лекарственной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), не повышает риск и тяжесть инфекционных осложнений, не подавляет гемопоэз, не влияет на рецидив основного заболевания и не снижает активность

реакции «трансплантат против опухоли» [2]. Доказана эффективность ЭКФ при стероид-резистентной и стероид-зависимой формах РТПХ, в том числе у больных детского возраста. Показано, что ответ на терапию ЭКФ увеличивает выживаемость больных с РТПХ [3]. Все эти перечисленные преимущества делают ЭКФ привлекательной альтернативой другим методам второй линии терапии РТПХ в случаях стероид-резистентных и стероид-зависимых форм РТПХ, частота которых может достигать 75% [4].

В стандартном исполнении ЭКФ требует выполнения этапа лейкоцитафереза для выделения мононуклеаров [5]. Именно с данным этапом ЭКФ связаны сложности и риски неблагоприятных побочных эффектов для больных. Выполнение любых аппаратных аферезных процедур всегда сопряжено с особыми требованиями к сосудистому доступу, антикоагуляции, соматическому статусу и соотношению объема циркулирующей крови (ОЦК) с объемом экстракорпорального контура и техническому оснащению. Эти ограничения снижают доступность метода лечения для больных. Поэтому с момента создания метода ЭКФ в конце 80-х гг. прошлого столетия предпринимаются попытки применения ЭКФ без проведения лейкоцитафереза. Предпосылкой является то, что, хотя терапевтический эффект ЭКФ давно доказан, минимальное количество лейкоцитов в клеточном продукте, которое необходимо для достижения клинического ответа, неизвестно, кроме того, считается, что иммунорегуляторные эффекты ЭКФ в большей степени обусловлены индукцией регуляторных Т-клеток и стимулированием дифференцировки дендритных клеток, а не прямым апоптозом лимфоцитов [6–9].

van Iperen и соавт. [10] в экспериментах на крысах показали, что количества лейкоцитов, полученных из 0,2% ОЦК, обработанных фотоферезом, достаточно для достижения желаемой антиген-специфической иммуносупрессии. Ряд исследователей показал возможность эффективного применения различных модификаций ЭКФ без лейкоцитафереза [11–13].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» был разработан и запатентован метод малообъемного ЭКФ (МО-ЭКФ) [14]. Данный альтернативный метод ЭКФ исключает необходимость выполнения лейкоцитафереза. Отсутствие лейкоцитафереза улучшает физическую и психологическую толерантность к процедуре, повышает ее доступность для больных с противопоказаниями к аферезу, а также имеет меньшую стоимость по сравнению со стандартным методом ЭКФ. Модифицированный метод МО-ЭКФ был разработан и внедрен в клиническую практику в качестве терапии второй/третьей линии для больных с оРТПХ и хРТПХ после алло-ТГСК.

**Целью** данной работы явился анализ использования метода МО-ЭКФ в клинической практике.

## Больные и методы

**Метод.** Для проведения фотохимиообработки использовали малый объем цельной крови (15–30 мл), который получали с помощью экфузии цельной крови в резервуар, представлявший собой шприц объемом 50 мл («B BRAUN», Германия), содержащий 5 мл цитратного антикоагулянта (ACD-A, «Masorpha», Франция). Полученную цельную кровь вводили в контейнер для фотообработки («Masorpha», Франция). Далее в контейнер для фотообработки вводили 0,9% раствор натрия хлорида («Гематек», Россия) до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющих требованиям облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3%, а также вводили фотосенсибилизатор 8-MOP (Metoxsalene «S. A. L. F», Италия), из расчета 0,20–0,22 мг псоралена на 1 мл клеточного продукта. Далее проводили облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А (MasoGenic G2, «Masorpha», Франция). Доза облучения при гематокрите менее 2% составляла 2 Дж/см<sup>2</sup>; при гематокрите 2,0–2,4% дозу облучения повышали до 2,5 Дж/см<sup>2</sup>; при гематокрите 2,5–3,0% дозу облучения повышали до 3 Дж/см<sup>2</sup>. Исследование клеточного состава продукта проводили на анализаторе «Sysmex KX-21N» («Sysmex», Япония). Количество мононуклеаров (MNC) оценивали как сумму количеств лимфоцитов и моноцитов. После облучения клеточный продукт вводили больному внутривенно в течение 1–2 ч (по переносимости), но не более чем за 4 ч.

**Больные.** Метод МО-ЭКФ внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» с апреля 2021 г. МО-ЭКФ применяли для лечения больных с оРТПХ и хРТПХ, у которых была неэффективна первая/вторая линии лекарственной ИСТ. С апреля 2021 по март 2024 г. включительно метод МО-ЭКФ применили для лечения 34 случаев РТПХ у 33 больных. В анализ оценки эффективности МО-ЭКФ включены 24 случая лечения РТПХ у 23 больных, 6 больных продолжают получать лечение МО-ЭКФ. У 4 больных лечение МО-ЭКФ было прервано на ранних сроках, по этой причине оценка ответа на терапию у них была нецелесообразна (табл. 1). Причинами прерывания лечения МО-ЭКФ являлись: в 2 случаях — тяжелая цитопения; в 2 других случаях — необходимость интенсификации ИСТ. Двое больных, которым курс прервали из-за тяжелой цитопении, в последующем умерли; 2 больных, которым проводилась интенсификация ИСТ, продолжили терапию РТПХ.

**Стадирование РТПХ.** Стадирование и диагностику оРТПХ проводили на основании критериев Mount Sinai Acute GVHD International Consortium [15]. По рекомендациям MAGIC определяли соответствие критериям уверенности диагноза оРТПХ (отрицательный, возможный, вероятный, подтвержденный). Датой



**Таблица 1.** Больные, не включенные в анализ эффективности МО-ЭКФ  
**Table 1.** Patients not included in the analysis of the effectiveness of micro-ECF

Пол, возраст (годы) Gender, age (years)	ОРТПХ, стадия, степень acute GVHD, stage, grade	Количество МО-ЭКФ Number of micro-ECF	Причина прекращения МО-ЭКФ; исход Reason for micro-ECF termination; outcome
М / M, 8	4 стадия, кожа — 4, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 4, GI — 4	3	Интенсификация ИСТ; продолжил терапию Intensification of IST, continued GVHD treatment
Ж / F, 3	4 стадия, кожа — 3, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 3, GI — 4	3	Тяжелая цитопения; умер Severe pancytopenia, died
М / M, 4	2 стадия, кожа — 3 2 grade, skin — 3	5	Интенсификация ИСТ; продолжил терапию Intensification of IST, continued GVHD treatment
Ж / F, 1	2 стадия, кожа — 3, печень — 1 2 grade, skin — 3, liver — 1	9	Тяжелая цитопения; умер Severe pancytopenia, died

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Notes: GI, gastrointestinal ECP — Extracorporeal photopheresis, IST — immunosuppressive therapy.

начала РТПХ считали дату начала терапии РТПХ или дату гистологического подтверждения РТПХ, в зависимости от того, что наступало раньше [15]. ОРТПХ относили к проявлению аллогенной воспалительной реакции исключительно в 3 органах: коже, печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) — в верхнем и/или нижнем отделах ЖКТ.

Диагноз ОРТПХ устанавливали при отсутствии проявлений хРТПХ. ОРТПХ включала: 1) классическую ОРТПХ, возникавшую у больного в течение 100 дней после алло-ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов, не отвечающую критериям диагноза хРТПХ; 2) персистирующую, рецидивировавшую или позднюю ОРТПХ: особенности классической ОРТПХ, возникшей через 100 дней после алло-ТГСК, или инфузии донорских лимфоцитов, не отвечающую критериям диагноза хРТПХ [15, 16]. При количественной оценке площади пораженной кожи учитывали только области, пораженные воспалительной эритемой, буллами и десквамацией с использованием «правила девяток» и пальмарного метода [15–17]. Выраженный абдоминальный болевой синдром, требовавший анальгетической терапии наркотическими препаратами, кишечную непроходимость, выраженные кишечные кровотечения относили к 4-й степени поражения ЖКТ вне зависимости от объема диареи. При этом не учитывали примесь крови в стуле, вызванной наличием геморроя, анальных трещин или после эндоскопической биопсии [15, 16].

Классификацию хРТПХ проводили по рекомендациям NIH 2014 г. с учетом пояснений EBMT — NIH — CIBMTR [16, 18]. Хроническая РТПХ включала в себя две подкатегории: 1) классическую хРТПХ без признаков, характерных для ОРТПХ, и 2) синдром перекреста. В рамках хРТПХ выделяли (1) хРТПХ *de novo*, (2) прогрессирующую из активной ОРТПХ и (3) хРТПХ «со спокойным началом», которой предшествовала ОРТПХ, контролируемая или разрешенная к моменту возникновения хРТПХ. Тяжесть

хРТПХ оценивали по симптомам, а также функциональным нарушениям органа в диапазоне от 0 (отсутствии) до 3 (тяжелое) для каждого пораженного органа. Окончательную общую оценку тяжести хРТПХ расценивали как «легкую», если максимум 2 органа имели 1 балл, «тяжелую», если какой-либо орган имел 3 балла, и «умеренную» для всех других комбинаций. Легкие представляли собой исключение из этого правила: при поражении легких, оцениваемом в 1 балл, общая оценка «умеренная», а оценка поражения легких в 2 балла приводила к общей «тяжелой» оценке из-за потенциальной необратимости легочных поражений и плохого прогноза для больных.

Для ОРТПХ и хРТПХ поражение органа не учитывали в общем стадировании РТПХ, если патология была вызвана исключительно причиной, не связанной с РТПХ. Если аномалия в органе являлась многофакторной, орган оценивали так, как будто поражение полностью вызвано РТПХ [16], но с отметкой о наличии конкурирующей или затрудняющей оценку патологии. РТПХ считали «клинически активной», если у больного наблюдали воспалительные или ухудшавшиеся проявления (острые или хронические), независимо от применения ИСТ. После разрешения воспаления проявления РТПХ могли либо исчезнуть без остатка, либо мог сохраняться фиксированный дефицит. Такой фиксированный или необратимый дефицит представлял собой рубцы в пораженном органе из-за необратимого повреждения или aberrантного восстановления тканей (например, изменение цвета кожи, стабильные фиброзные признаки, синдром сухости), которые сохраняются независимо от ИСТ [16].

*Оценка ответа на терапию.* Для оценки ответа РТПХ на терапию МО-ЭКФ применяли критерии, рекомендованные Nordic ECP Quality Group [3].

*Оценка ответа на терапию МО-ЭКФ при лечении ОРТПХ:*

- полный ответ (ПО) определяли как полное разрешение проявлений РТПХ во всех органах при дозе преднизолона  $\leq 0,25$  мг/кг/сут;

- частичный ответ (ЧО) определяли как снижение стадии первоначально пораженного органа/органов без ухудшения в других органах и/или снижение дозы иммунодепрессантов на  $\geq 50\%$ ;

- стабилизацию расценивали как состояние, при котором не было изменений, определяли как одинаковую степень тяжести оРТПХ во всех первоначально пораженных органах с уменьшением дозы иммунодепрессантов менее чем на  $50\%$ ;

- прогрессию определяли как ухудшение, по крайней мере, в одном органе, независимо от улучшения в других органах. Потребность в дополнительной ИСТ также относили к прогрессии. Временные обострения активности оРТПХ не относили к прогрессии, если они разрешались самостоятельно, без дополнительной терапии.

Оценка ответа хРТПХ на лечение МО-ЭКФ:

- полный ответ — нет признаков активной хРТПХ без ИСТ, разрешение всех обратимых проявлений, связанных с хРТПХ в конкретном органе;

- полный ответ с остаточной иммуносупрессией (ПО+ИСТ) — отсутствие признаков активной хРТПХ с низкой остаточной дозой ИСТ (например, преднизолон  $< 10$  мг/день);

- частичный ответ (ЧО) по функции органа определяли в соответствии с критериями NIH [18] и/или по снижению дозы ИСТ более чем на  $50\%$ . Предлагаемое определение частичного ответа (по критериям NIH [18]) в отношении конкретного органа требует уменьшения баллов по сравнению с исходным состоянием, которое отражает реальную клиническую пользу и превышает ошибку измерения инструмента оценки: уменьшение на 1 или более баллов по 4–7-балльной шкале или уменьшение от 2 и более баллов по 10–12-балльной шкале. Для ЧО по нарушениям функции печени необходимо, как минимум, на  $50\%$  уменьшение концентраций аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы или общего билирубина. Для больных с облитерирующим бронхиолитом абсолютное улучшение % объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на  $10\%$  или более (например, от  $50$  до  $60\%$ ) считали частичным ответом, если исходный % ОФВ1 составлял  $< 70\%$ . Нормализацию ( $> 80\%$ ) считали ПО;

- минимальный ответ (МО) меньше, чем ЧО органа, в соответствии с критериями NIH [18], но без признаков прогрессирования и возможность снизить дозу ИСТ как минимум на  $25\%$ ;

- смешанный ответ (СО), снижение органоспецифического поражения в одном или нескольких органах по NIH [18], но с увеличением поражения другого органа или усилением ИСТ;

- стабилизация в органоспецифических оценках NIH [18] и без изменений в ИСТ;

- прогрессия — усиление поражения органов и/или усиление ИСТ со стабильными симптомами;

- общий ответ (ОО) включал сумму ПО и ЧО.

К критериям неэффективности МО-ЭКФ относили прогрессию, стабилизацию РТПХ и невозможность уменьшить дозу препаратов для ИСТ после 8 нед. терапии, МО или СО в конце терапии. Поскольку стероидная зависимость является частым показанием для ЭКФ, способность снижать дозу глюкокортикостероидов, даже без ответа со стороны основных органов, считали ответом на лечение.

*График лечения МО-ЭКФ.* Двум первым больным (№ 1 с оРТПХ, № 12 с хРТПХ) первые 2 недели проводили до 4 процедур в неделю. Далее всем больным проводили МО-ЭКФ в режиме 2 процедуры в неделю, разделенные интервалом в несколько дней. Первую оценку эффективности проводили на сроке 4 недели: оценивали отсутствие прогрессии проявлений РТПХ. Если на данном этапе отмечали прогрессию РТПХ, МО-ЭКФ признавали неэффективным и более не проводили. Оценку ответа на лечение МО-ЭКФ проводили на сроке 8 недель: при констатации ПО, ЧО или МО процедуры МО-ЭКФ продолжали по индивидуальному плану с последующим увеличением интервалов между процедурами (1 раз в неделю, 1 раз в две недели и т.д.). Если на сроке 8 нед. от начала процедур МО-ЭКФ отмечали стабилизацию или прогрессию симптомов РТПХ, то МО-ЭКФ признавали неэффективным и процедуры не проводили. В дальнейшем, если у больных с ПО, ЧО или МО на сроке 20–24 недели отмечали невозможность уменьшения интенсивности ИСТ на фоне проводимых процедур МО-ЭКФ либо отмечали прогрессию РТПХ, то МО-ЭКФ признавали также неэффективным и в дальнейшем не проводили. Длительность курса лечения была индивидуальна: завершение курса лечения МО-ЭКФ проводили при констатации неэффективности (как указано выше) либо по достижении максимально возможного ответа для конкретного больного.

*Статистический анализ.* Статистический анализ проводили с использованием программы «StatTech v. 4.1.7» (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), межквартильного интервала (МКИ) и диапазона значений. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристики больных, включенных в анализ, представлены в таблице 2. Проанализированы результаты лечения 24 случаев РТПХ методом МО-ЭКФ у 23 больных. Ни у одного больного не возникли по-

**Таблица 2.** Характеристики больных с РТПХ, леченных МО-ЭКФ  
**Table 2.** Characteristics of the GVHD patients treated by micro-ECF

Параметр / Parameter	Количество / Number
Число больных / Number of patients	23
Случаи РТПХ, n / GVHD cases, n	24
Пол, мужской/женский / Gender, Male/female	14/9
Возраст, годы* / Age, years*	4 (0,6-16)
Диагнозы / Diagnosis	ПИД/PID — 9, ОЛЛ/ALL — 4, ОМЛ/AML — 5, ЛХ/HL — 2, ПАА/AAA — 1, ОБЛ/ABL — 1, МС/MS — 1, ЮММЛ/JMML — 1
oРТПХ : xРТПХ / aGVHD : cGVHD	9 : 14
Тип донора / Donor type	Родственный / HLA-match, related — 1 Неродственный / HLA-match, unrelated — 6 Гаплоидентичный / Haploidentical — 16
Источник ГСК / Source of HSC	КМ / BM — 13, ПСКК / PBSC — 9
Режим кондиционирования Conditioning type	Стандартный — 21, ПТ — 2 Standard — 21, Reduced intensity — 2
Время от алло-ТГСК до МО-ЭКФ, дни* Number of days from HSCT to micro-ECF*	oРТПХ / aGVHD — 179 (27–210) xРТПХ / cGVHD — 204 (97–1007)
Количество процедур МО-ЭКФ* Number of micro-ECF procedures*	oРТПХ / aGVHD — 29 (11–59) xРТПХ / cGVHD — 31 (13–49)
Продолжительность курса МО-ЭКФ, дни* Duration micro-ECF course, days*	oРТПХ / aGVHD — 196 (36–480) xРТПХ / cGVHD — 149 (42–385)

Примечания: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ПИД — первичный иммунодефицит, ЛХ — лимфома Ходжкина, ПАА — приобретенная апластическая анемия, ОБЛ — острый билинейный лейкоз, ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, МС — миелоидная саркома, КМ — костный мозг, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ПТ — пониженная токсичность, \*медиана (диапазон).

Notes: HL — Hodgkin's lymphoma; ABL — acute bilineal leukemia; AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphoblastic leukemia; AAA — acquired aplastic anemia; PID — primary immunodeficiency disorder; MS — myeloid sarcoma, JMML — juvenile myelomonocytic leukemia; \* median (range), BM — bone marrow, PBSC — Peripheral blood stem cells, HSC — hematopoietic stem cells.

бочные реакции, ассоциированные с проведением процедур МО-ЭКФ.

**Больные с oРТПХ.** Лечение методом МО-ЭКФ получали 9 больных с oРТПХ. Характеристики больных и курсов терапии представлены в таблице 3. У больных с oРТПХ МО-ЭКФ применяли в качестве второй линии лечения. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у больных с oРТПХ были: костный мозг (КМ) совместимого родственного донора — 1 больной; КМ совместимого неродственного донора — 1 больной; КМ гаплоидентичного донора — 6 больных; обработанные методом TCRab<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> деплеции гаплоидентичные периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 1 больной. Медиана возраста больных данной группы составила 3 года (диапазон 1–13 лет). Медианы количества процедур и продолжительности терапии МО-ЭКФ составили 29 процедур (диапазон 11–59 процедур) и 196 дней (диапазон 36–480 дней). Медиана количества лейкоцитов в готовом клеточном продукте составила  $88,0 \times 10^6$  (МКИ  $(62,5–122,5) \times 10^6$ , диапазон  $(23,5–1705,0) \times 10^6$ ). Медиана количества лейкоцитов в клеточном продукте в пересчете на массу тела составила  $5,57 \times 10^6/\text{кг}$  (МКИ  $3,88–7,98 \times 10^6/\text{кг}$ , диапазон  $(0,95–123,55) \times 10^6/\text{кг}$ ). Медиана количества мононуклеаров в клеточном продукте в пересчете на массу тела составила  $2,47 \times 10^6/\text{кг}$  (МКИ  $1,30–3,51 \times 10^6/\text{кг}$ , диапазон  $(0,30–87,80) \times 10^6/\text{кг}$ ).

Терапию МО-ЭКФ получали больные с различной степенью тяжести РТПХ: по 3 больных со 2, 3 и 4-й стадиями oРТПХ. У 4 больных было изолированное поражение кожи, у 5 больных — сочетанное поражение кожи и органов ЖКТ.

На 8-й неделе терапии ПО или ЧО отмечены у 6 (67%) больных, в дальнейшем у 2 больных развилась прогрессия oРТПХ, и МО-ЭКФ был признан неэффективным. У одного больного на 8 неделе был МО, потребовавший в дальнейшем прекращения МО-ЭКФ из-за малой эффективности и интенсификации лекарственной ИСТ. У 2 больных на 8-й неделе отмечалась прогрессия oРТПХ. К концу терапии у 4 больных отмечен ПО; у одного больного отмечен СО (ПО кожной формы oРТПХ и прогрессия симптомов поражения ЖКТ). Суммарно у 5 больных отмечена неэффективность МО-ЭКФ. Таким образом, ОО достигнут у 4 (44%) из 9 больных. Двое больных, у которых получен ОО, имели изолированное поражение кожи, у 2 больных было сочетанное поражение ЖКТ и кожи. При оценке органоспецифического ответа отмечено, что эффективность МО-ЭКФ при поражении кожи составила 56% (у 5 из 9 больных), при поражении ЖКТ — 40% (у 2 из 5 больных). Трое больных, у которых МО-ЭКФ оказался неэффективным, в последующем умерли, 2 больных успешно продолжают терапию РТПХ посредством ИСТ.

**Таблица 3.** Параметры курсов лечения МО-ЭФ больных с РТПХ  
**Table 3.** Parameters of the treatment courses with micro-ECF of the patients with GVHD

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA- совместимость, HSC source, HLA compatibility, processing	РТПХ, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭФ IST before of micro-ECF	Процедура МО-ЭФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, x10 <sup>6</sup> WBC in cell product, x10 <sup>6</sup>	WBC в продукте /кг x10 <sup>6</sup> /кг WBC in cell product/ kg, x10 <sup>6</sup>	MNC в продукте, x10 <sup>6</sup> /кг MNC in cell product/ kg, x10 <sup>6</sup>	PLT в продукте, x10 <sup>6</sup> * PLT in the cell product, 10 <sup>6</sup> *	Результат к 8 нед. Results to 8 wk.	Результат лечения Treatment results
<b>Больные с оРТПХ / Patients with αGVHD</b>														
1	ПИД PID	М	14	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	4 стадия, ЖКТ — 4, кожа — 3 4 grade, GI — 4, skin — 3	MP, CsA, ETN, RXB, ALZ	59	480	102,5, [68,1–102,5]	2,9 [1,9–4,4]	0,8 [0,6–1,8]	108 [92–160]	Кожа ЧО ЖКТ-ПО Skin PR GI CR	ПО CR
2	ОМЛ AML	Ж F	2,5	Гапло-КМ Haplo-BM	3 стадия, кожа — 4 3 grade, skin — 4	MP, ETN, RXB, TCZ	29	196	82,5 [70,0–100,0]	5,1 [4,3–6,7]	1,95 [1,2–2,7]	113 [64–151]	ПО CR	ПО CR
3	ОЛЛ ALL	Ж F	1	Гапло-КМ Haplo-BM	2 стадия, кожа — 3 2 grade, skin — 3	MP, RXB, ABA	40	400	64,5 [50,0–84,9]	6,6 [5,1–8,6]	2,4 [1,9–3,0]	261 [187–308]	ЧО CR	ПО CR
4	ОЛЛ ALL	Ж F	4	СР КМ (сibling) MR BM (sibling)	4 стадия, кожа — 4, ЖКТ — 1 4 grade, skin — 4, GI — 1	MP, MME, RXB	30	330	105,5 [76,3–117,5]	6,5 [4,7–7,5]	2,7 [2,2–3,1]	136 [83–175]	Кожа ЧО ЖКТ-ПО Skin PR GI- CR	ПО CR
5	МС MS	Ж F	1	Гапло-КМ Haplo-BM	Рецидивирующая, 2 стадия, кожа — 3 Recurrent, 2 grade, skin — 3	PRED, RXB, SLM	28	115	107,5, [84,3–139,4]	10,7 [8,9–14,1]	4,1 [3,4–5,5]	246, [204–272]	Кожа-ЧО ЖКТ-ЧО Skin PR GI- PR	Прог Prog
6	ЮММЛ JMML	М	3	СНР КМ MUR, BM	3 стадия, кожа — 3, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит 3 grade, skin — 3, GI — 2 + viral enterocolitis	MP, SLM, BUD, ETN	14	46	37,8 [35,1–49,6]	3,4 [3,1–4,6]	1,3 [0,8–1,6]	17 [14–28]	Прог Prog	НО NR
7	ОЛЛ ALL	М	7	Гапло-КМ Haplo-BM	Рецидивирующая, 3 стадия, кожа — 1, ЖКТ — 3 + бактериально- вирусный энтероколит Recurrent, 3 grade, skin — 1, GI — 3 + bacterial and viral enterocolitis	MP, RXB, ETN, ADM, 5-ASA, ABA	27	141	73,8 [58,1–96,2]	4,4 [3,2–6,1]	2,6 [1,8–3,8]	25 [16–32]	Кожа ПО ЖКТ ЧО Skin CR GI PR	ЖКТ Прог, Кожа ПО GI Prog Skin CR
8	ОМЛ AML	М	2	Гапло-КМ Haplo-BM	Стадия 4, кожа — 3, ЖКТ — 4 4 grade, skin — 3, GI-4	RXB, CsA, IFX, BUD	11	36	210,0 [151,5–334,5]	22,3 [16,1–35,6]	11,6 [5,9–21,4]	43 [37–59]	Прог Prog	НО
9	ОМЛ AML	Ж F	4	Гапло-КМ Haplo-BM	Стадия 2, кожа — 3 2 grade, skin — 3	MP, BARI, VDZ, ABA	32	208	110,0 [90,0–130,0]	8,0 [,5–9,4]	3,8 [3,0–4,1]	105 [77–142]	МО MR	МО

**Таблица 3.** Продолжение  
**Table 3.** Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GvHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедур МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте /кг $\times 10^6$ WBC in cell product /kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product /kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, $10^6$	Результат к 8 нед. Results to 8 wk		Результат лечения Treatment results
													Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	
<b>Больные с xPTX / Patients with cGVHD</b>															
1	ЛХ HL	М	13	9/10 СНР КМ 9/10 MUR, BM	Тяжелая, кожа — 3, глаза — 1, ЖКТ — 2 + бактериальный колит Severe, skin — 3, eyes — 1, GI — 2 + bacterial colitis	PRED, RXB	36	330	126,0 [97,5–150,0]	3,2 [2,4–3,8]	1,2 [0,8–1,5]	85 [79,5–90]	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	Глаза ПО, Кожа ПО, ЖКТ ЧО Eyes CR, Skin CR, GI PR	ПО + ИСТ CR + IST
2	ЛХ HL	М	12	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2 Overlap syndrome, moderate, skin — 2	PRED, SLM	33	243	81,0 [72,0–90,0]	1,9 [1,8–2,2]	0,6 [0,6–0,9]	188 [117–221]	ЧО PR	ЧО PR	ПО + ИСТ CR + IST
3	ОЛЛ ALL	Ж F	13	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Синдром перекреста, тяжелая, кожа — 3 Overlap syndrome, severe, skin — 3	PRED, RXB, ABA	34	280	42,0 [36,6–56,2]	1,2 [0,97–1,7]	0,4 [0,4–0,8]	27 [18–37]	ЧО PR	ЧО PR	ПО + ИСТ CR + IST
4	ПИД PID	М	4	9/10 СНР КМ 9/10 MUR, BM	Тяжелая, кожа — 2, печень — 2, легкие — 1 Severe, skin — 2, liver — 2, lung — 1	MP, BUD, CsA, RXB	31	246	70,0 [56,0–96,2]	4,7 [3,8–6,8]	3,0 [2,1–4,7]	49 [44–71]	Кожа ПО, Печень ЧО, Легкие ЧО Skin CR, Liver PR, Lungs PR	Кожа ПО, Легкие ЧО Skin CR, Liver PR, Lungs PR	ПО + ИСТ CR+IST
5	ПИД PID	М	1	Гапло-КМ Haplo-BM	Умеренная, кожа-2, ЖКТ-2 + вирусный энтероколит Moderate, skin -2, GI-2 +viral enterocolitis	RXB, BUD, VDZ	23	97	107,4 [82,6–131,4]	15,3 [11,8–18,8]	2,6 [2,1–3,5]	70 [50–81]	ПО + ИСТ CR+IST	ПО + ИСТ CR+IST	ПО + ИСТ CR + IST
6	ПИД PID	Ж F	0,6	Гапло-КМ Haplo-BM	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 1 + вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 1 + viral enterocolitis	MP, IFX, VDZ, ABA	29	203	62,2 [44,2–100,7]	10,4 [7,7–18,4]	3,5 [2,7–4,2]	33 [27–42]	Кожа ПО, ЖКТ ПО Skin CR, GI CR	Кожа ПО, ЖКТ ПО Skin CR, GI CR	ПО + ИСТ CR + IST

Таблица 3. Продолжение  
Table 3. Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедур МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте /кг $\times 10^6$ WBC in cell product/kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product/kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, $10^6$	Результат к 8 нед. Results to 8 wk	Результат лечения Treatment results
7	ПИД PID	Ж F	9	9/10 СНР ПСКК, TCRab <sup>+</sup> / CD19 <sup>+</sup> деплеция 9/10 MUR PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2 + viral enterocolitis	ABA, VDZ	35	260	92,5 [70,9–110,2]	3,6 [2,7–4,2]	2,0 [1,2–2,2]	64 [48–82]	ЧО PR	ПО без ИСТ CR without IST
8	ОБЛ ABL	М	16	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 + бактериально- вирусный энтероколит Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2 + bacterial/ viral enterocolitis	VDZ, ABA	27	140	77,4 [69,7–95,2]	2,1 [1,7–2,5]	1,4 [1,2–1,6]	121 [95–135]	ЧО PR	Кожа ПО, ЖКТ ЧО Skin CR, GI PR
9	ПИД PID	Ж F	8	ПСКК, СНР TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция PBSC, MUR, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Умеренная, кожа — 1, ЖКТ — 2 + вирусный энтероколит Moderate, skin — 1, GI — 2 + viral enterocolitis	RXB	42	385	40,5, [32,6–61,9]	1,4, [1,1–2,2]	0,4 [0,3– 0,54]	29 [21–32]	ЧО PR	ЧО PR
10	ОМЛ AML	М	8	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Тяжелая, поражение глаз — 3 Severe, eyes — 3	PRED, ophtha e CsA, ophtha Dex	13	42	76,2, [33,6–109,4]	2,9 [1,3–4,2]	0,6, [0,5–0,9]	76 [49–110]	ЧО PR	ЧО PR
11	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Тяжелая, кожа — 3, легкие — 1 Severe, skin — 3, lung — 1	ЦСА, TCZ, ETN	35	268	49,0 [33,1–62,5]	4,8 [3,3–6]0]	1,7 [1,2–3,0]	27 [18–40]	ЧО PR	ЧО PR
12	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 2 Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 2	MP, ETN, TCZ, RTX, RXB	49	84	30,5 [19,0–40,1]	2,9, [1,7–3,9]	0,7 [0,6–1,1]	34 [26–45]	ЧО PR	Прог Prog

Таблица 3. Продолжение  
Table 3. Continued

№	Диагноз Diagnosis	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Источник ГСК, HLA-совместимость, обработка HSC source, HLA compatibility, processing	PTX, степень поражения, баллов GVHD grading/scores, affected organs	ИСТ в начале МО-ЭКФ IST before of micro-ECF	Процедура МО-ЭКФ, n Number of micro-ECF, n	Длительность МО-ЭКФ Duration of micro-ECF	WBC в продукте, $\times 10^6$ WBC in cell product, $\times 10^6$	WBC в продукте /кг $\times 10^6$ WBC in cell product /kg, $\times 10^6$	MNC в продукте, $\times 10^6$ /кг MNC in cell product /kg, $\times 10^6$	PLT в продукте, $\times 10^6$ PLT in the cell product, $10^6$	Результат к 8 нед. Results to 8 wk	Результат лечения Treatment results
13	ПИД PID	М	3	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Умеренная, кожа — 2 Moderate, skin — 2	MP, CsA	30	149	42,0 [35,0–51,0]	4,0 [3,3–4,8]	0,6 [0,5–1,2]	36 [30–42]	ЧО PR	Прог Prog
14	ПИД PID	М	4	Гапло-ПСКК, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> деплеция Haplo-PBSC, TCRab <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> depletion	Тяжелая, кожа — 2, ЖКТ — 3 + вирусный энтероколит Severe, skin — 2, GI — 3 + viral enterocolitis	PRED, BUD, 5-ASA, IFX	19	49	85 [55,8–102,5]	9,8 [6,2–11,8]	5,6 [5,0–8,2]	81 [73–102]	Стаб Stab	НО NR
15	ПАА AAA	М	7	9/10 СНР КМ 9/10 MUR BM	Синдром перекреста, умеренная, кожа — 2, ЖКТ — 1, легкие — 1 Overlap syndrome, moderate, skin — 2, GI — 1, lung — 1	RXB, CsA, ETN	20	70	57,8 [47,0–75,5]	2,7 [2,2–3,6]	1,5 [1,3–1,8]	218 [180–241]	Стаб Stab	НО NR

Примечания: \* медиана [МКИ], ЛХ — лимфома Ходжкина; ОБЛ — острый билинейный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ПАА — приобретенная апластическая анемия; ПИД — первичный иммунодефицит; ЮММЛ — ювенильный миелоидный лейкоз; МС — миелоидная саркома, СНР — совместимый неродственный донор; СР — совместимый родственный донор; гапло — гаплоидентичный донор, RXB — руксолитиниб, ETN — этанерцепт, Pred — преднизолон, MP — метилпреднизолон, TCZ — тоцилизумаб, ADM — адалимумаб, RTX — ритуксимаб, IFX — инфликсимаб, 5-ASA — 5-аминосалициловая кислота, BARI — барицитиниб, орhta — офтальмологические, Стаб. — стабилизация, Прог — прогрессия, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СО — смешанный ответ, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Notes: \* median [IQR], HL — Hodgkin's lymphoma; ABL — acute bilineal leukemia; AML — acute myeloid leukemia; ALL — acute lymphoid leukemia; AAA — acquired aplastic anemia; PID — primary immunodeficiency disorder; JMML — juvenile myelomonocytic leukemia; MR — Match related, MUR — Match unrelated, Haplo — haploidentical, RXB — ruxolitinib, ETN — etanercept, Pred — prednisone, MP — methylprednisolone, TCZ — tocilizumab, CsA — cyclosporine A, DEX — dexamethasone, MMF — micophenolate mofetil, ABA — abatacept, BUD — budenonide, SLM — sirolimus, ALZ — alemtuzumab, ADM — adalimumab, RTX — rituximab, IFX — infliximab, VDZ — vedolizumab, 5-ASA — 5-aminosalicylic acid, BARI — baricitinib, ophtha — ophthalmologic, Stab — stabilization, CR — complete response, PR — partial response, MR — no response, NR — minimal response; IST — immunosuppressive therapy, Prog — progression, MixR — mixed response.

**Таблица 4.** Показатели клеточного состава в зависимости от ответа на МО-ЭКФ  
**Table 4.** Cellular composition indices depending on the response to micro-ECF

Показатели Parameters	Ответ на терапию МО-ЭКФ* Response to micro-ECF*		p
	Нет / Yes	Да / No	
<b>Больные с оРТПХ / Patients with aGVHD</b>			
ПК / PB WBC×10 <sup>6</sup> / мл / mL	4,81 [3,37; 6,70]	4,03 [2,57; 5,71]	0,051
ПК / PB MNC×10 <sup>6</sup> / мл / mL	2,12 [1,29; 2,79]	1,36 [0,94; 2,27]	0,035
ПК / PB Hb, г / л / g / L	96,00 [82,00; 119,00]	108,00 [93,25; 116,00]	0,015
ПК / PB PLT×10 <sup>6</sup> / мл / mL	81,00 [37,00; 208,00]	187,00 [133,00; 249,50]	<0,001
WBC в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	95,88 [66,19; 132,62]	85,05 [62,50; 117,50]	0,188
MNC в продукте / in bag, ×10 <sup>6</sup>	41,59 [30,25; 58,62]	30,02 [19,84; 43,75]	<0,001
WBC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	7,62 [4,54; 10,70]	5,05 [3,26; 6,89]	<0,001
MNC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	3,45 [2,37; 4,83]	2,00 [0,91; 2,73]	<0,001
PLT ×10 <sup>6</sup> в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	73,00 [29,00; 174,00]	143,00 [96,00; 203,50]	<0,001
<b>Больные с хРТПХ / Patients with cGVHD</b>			
ПК / PB WBC×10 <sup>6</sup> / мл / mL	1,85 [1,26; 3,09]	3,51 [2,28; 4,68]	<0,001
ПК / PB MNC ×10 <sup>6</sup> / мл / mL	0,41 [0,29; 0,69]	1,33 [0,77; 2,06]	<0,001
ПК / PB Hb, г/л / g/L	91,00 [85,00; 101,00]	99,00 [89,75; 112,25]	<0,001
ПК / PB PLT×10 <sup>6</sup> / мл / mL	58,00 [43,00; 128,00]	73,00 [47,00; 117,00]	0,661
WBC в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	42,50 [30,00; 60,00]	72,00 [45,06; 102,37]	<0,001
MNC в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	12,45 [6,90; 31,36]	27,65 [15,21; 46,65]	<0,001
WBC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	3,52 [2,39; 5,13]	3,08 [1,81; 5,40]	0,091
MNC / кг / kg, в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	1,15 [0,63; 1,91]	1,31 [0,68; 2,26]	0,271
PLT ×10 <sup>6</sup> в продукте / in bag ×10 <sup>6</sup>	45,00 [31,00; 100,00]	53,00 [31,00; 90,00]	0,880

Примечания: ПК — периферическая кровь; WBC — количество лейкоцитов; MNC — количество мононуклеаров; PLT — количество тромбоцитов; \* медиана [МКИ].

Notes: PB — peripheral blood; WBC — white blood cell count; MNC — mononuclear cell count; PLT — platelet count; \* Median [IQR].

У больных, у которых получен ответ на лечение МО-ЭКФ, концентрация мононуклеаров в периферической крови была достоверно ниже, а концентрация гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови — достоверно выше (табл. 4). Количество мононуклеаров в клеточном продукте, а также количество лейкоцитов и мононуклеаров в пересчете на массу тела были достоверно выше у больных, у которых не был получен ответ на МО-ЭКФ. Количество тромбоцитов в клеточном продукте было выше у больных с ответом на терапию МО-ЭКФ.

**Больные с хРТПХ.** Характеристики больных с хРТПХ и проводимого лечения терапии представлены в таблице 3. Больным с хРТПХ МО-ЭКФ применяли в качестве третьей линии лечения. Больному № 13 с хРТПХ МО-ЭКФ применяли дважды: первый курс оказался неэффективным, после чего ему была проведена последующая линия ИСТ, включавшая введение Т-регуляторных клеток, которая также не оказала эффекта; после проведения второго курса МО-ЭКФ был получен ЧО (№ 11). Двое больных (№ 6 и 11) за 1,5–2 месяца до применения МО-ЭКФ получали терапию Т-регуляторными клетками. Источником ГСК у больных с хРТПХ были: КМ совместимого неродственного донора (3 больных); КМ гаплоидентичного донора (2 больных); обработанные методом TCRab<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> де-

плеции гаплоидентичные ПСКК (7 больных); обработанные методом TCRab<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> деплеции совместимые неродственные ПСКК (2 больных). Медиана возраста больных данной группы составила 7 лет (диапазон 0,6–13 лет). Медианы количества процедур и продолжительности курса лечения МО-ЭКФ составили 31 процедура (диапазон 13–49 процедур) и 86 дней (диапазон 7–519 дней).

У 7 больных был синдром перекреста, у 7 больных — классическая хРТПХ. В 6 случаях хРТПХ была тяжелой степени, в 9 случаях — умеренной степени поражения. В 14 случаях лечения хРТПХ было поражение кожи, в 9 случаях — поражение различных отделов ЖКТ, у 3 больных поражение легких, у 2 больных поражение глаз, у 1 больного поражение печени. У 4 больных было изолированное поражение одного органа (у 3 больных — кожа, у 1 больного — глаза), у 11 больных было сочетанное поражение нескольких органов.

Медиана количества лейкоцитов в готовом клеточном продукте составила 62,50×10<sup>6</sup> (МКИ (40,12–94,12)×10<sup>6</sup>, диапазон (10,10–816,00)×10<sup>6</sup>). Медиана количества лейкоцитов в клеточном продукте в пересчете на массу тела больного составила 3,20×10<sup>6</sup>/кг (МКИ (1,92–5,22)×10<sup>6</sup>/кг, диапазон (0,40–55,50)×10<sup>6</sup>/кг). Медиана количества мононуклеаров в клеточном продукте в пересчете на массу тела боль-



**Таблица 5.** Частота ответа на терапию МО-ЭКФ  
**Table 5.** Frequency of response to micro-ECF therapy

Форма РТПХ GVHD form	Настоящее исследование Present study	A. Padmanabhan и соавт. [1] A. Padmanabhan et al. [1]
oРТПХ / aGVHD	44 %	52–100 %
<b>Пораженные органы / Affected organs:</b>		
- кожа / skin	56 %	66–100 %
- ЖКТ / GI	40 %	40–83 %
- печень / liver	--	27–71%
xРТПХ / cGVHD	73,3 %	>70 %
<b>Пораженные органы / Affected organs</b>		
- кожа / skin	71 %	74 %
- печень / liver	100 %	68 %
- глаза / eyes	100 %	60 %
- слизистая рта / oral mucosa	-	72 %
- легкие / lungs	67 %	48 %
- ЖКТ / GI	67 %	53 %
- мышцы, фасции / muscles, fasciae	-	64%

ного составила  $1,24 \times 10^6/\text{кг}$  (МКИ  $(0,67-2,22 \times 10)^6/\text{кг}$ , диапазон  $(0,10-18,00) \times 10^6/\text{кг}$ ).

На 8-й неделе частота ОО составила 86,7% (у 13 из 15 больных). Двое больных с неэффективностью МО-ЭКФ продолжили получать ИСТ. Позднее у 2 больных возникла прогрессия xРТПХ, таким образом, к концу курса МО-ЭКФ частота ОО составила 73,3%. Один из больных с прогрессией на фоне терапии МО-ЭКФ вскоре умер от осложнений алло-ТГСК (инфекционные осложнения, РТПХ); второй больной продолжил терапию РТПХ, в том числе получал терапию Т-регуляторными клетками, и после второго курса МО-ЭКФ был отмечен ЧО.

Частота ОО у больных с поражениями кожи составила 71% (ПО — у 8 больных, ЧО — у 2 больных); у больных с поражением ЖКТ 67% (ПО — у 3 больных, ЧО — у 3 больных); при поражении легких 67% (ПО — у 1 больного, ЧО — у 1 больного); при поражении глаз 100% (ПО — у 1 больного, ЧО — у 1 больного), при поражении печени — 100% (ПО — у 1 больного). Частота ОО при тяжелой форме составила 83% (у 5 из 6 больных), при умеренной форме 67% (6 из 9 больных).

Концентрация лейкоцитов, мононуклеаров, гемоглобина в периферической крови больных, у которых был получен ответ на лечение МО-ЭКФ, была достоверно больше (табл. 4). Количество лейкоцитов и мононуклеаров в клеточном продукте также были достоверно больше у ответивших на лечение больных, однако при пересчете данных переменных на массу тела различия нивелировались. Количество тромбоцитов в периферической крови и клеточном продукте не различалось между группами.

## Обсуждение

Методы экстракорпорального фотофереза (ЭКФ), не требующие выполнения лейкоцитафереза, являются видами терапии, которые все больше привлекают к себе внимание, поскольку позволяют сохранить преимущества стандартного ЭКФ, увеличивая при этом доступность данного метода лечения для больных с противопоказаниями и/или техническими сложностями в отношении лейкоцитафереза. Однако эквивалентность терапевтической эффективности методов стандартного ЭКФ и его модификации без применения лейкоцитафереза еще предстоит выяснить.

Хотя в целом эффективность МО-ЭКФ представляется сопоставимой со стандартным ЭКФ [1] (табл. 5), обнадеживающие результаты, полученные в настоящей работе, нуждаются в последующих исследованиях. Высокая эффективность МО-ЭКФ при xРТПХ печени, глаз и легких, которые относятся к часто резистентным видам xРТПХ, обусловлена малым числом больных. Планируется продолжить клиническое применение МО-ЭКФ и анализ его эффективности для лечения oРТПХ и xРТПХ, а также оценить влияние различных прогностических факторов на возможность достижения ответа. Однако уже в настоящее время внедрение МО-ЭКФ в клиническую практику создало условия для лечения больных с противопоказаниями и/или техническими сложностями к проведению лейкоцитафереза. Хотя количество лейкоцитов в клеточном продукте было значительно ниже, чем при стандартном ЭКФ, возможность получения ответа РТПХ на МО-ЭКФ и безопасность метода не вызывают сомнений.

**Литература**

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019; 34(3): 171–354. DOI: 10.1002/jca.21705. PMID: 31180581.
2. Raval J.S., Ratcliffe N.R. Extracorporeal photopheresis and personalized medicine in the 21st century: The future's so bright! *J Clin Apher.* 2018; 33(4): 461–3. DOI: 10.1002/jca.21633.
3. Nygaard M., Wichert S., Berlin G., Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020; 104(5): 361–75. DOI: 10.1111/ejh.13381.
4. Cho A., Jantschitsch C., Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne).* 2018; 27(5): 236. DOI: 10.3389/fmed.2018.00236.
5. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28: 51–61.
6. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., et al. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009; 49(11): 2366–73. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02289.x.
7. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010; 116: 4838–47.
8. Gatza E., Rogers C.E., Clouthier S.G., et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008; 112(15): 15–21.
9. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., et al. Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008; 181: 5956–62.
10. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997; 39(2): 99–109. DOI: 10.1016/s1011-1344(96)07432-5.
11. Schreiner T., Gaczkowski A., Scharffetter-Kochanek K., Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A report of 3 cases. *Transfus Apher Sci.* 2005; 32(2): 197–203. DOI: 10.1016/j.transci.2004.10.020.
12. Hackstein H., Amoros J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of mini-photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014; 54(8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596.
13. Verdú-Amorós J., Woessmann W., Maecker-Kolhoff B., et al. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018; 58(11): 2495–500. DOI: 10.1111/trf.14880.
14. Курникова Е.Е., Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Новичкова Г.А. Малообъемный метод экстракорпоральной фотохимиотерапии. Изобретения и полезные модели. 2023. Бюл. 8. Патент № 2791659.
15. Harris A.C., Young R., Devine S., et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
16. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401–15. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.

**References**

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019; 34(3): 171–354. DOI: 10.1002/jca.21705. PMID: 31180581.
2. Raval J.S., Ratcliffe N.R. Extracorporeal photopheresis and personalized medicine in the 21st century: The future's so bright! *J Clin Apher.* 2018; 33(4): 461–3. DOI: 10.1002/jca.21633.
3. Nygaard M., Wichert S., Berlin G., Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020; 104(5): 361–75. DOI: 10.1111/ejh.13381.
4. Cho A., Jantschitsch C., Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne).* 2018; 27(5): 236. DOI: 10.3389/fmed.2018.00236.
5. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28: 51–61.
6. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., et al. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009; 49(11): 2366–73. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02289.x.
7. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010; 116: 4838–47.
8. Gatza E., Rogers C.E., Clouthier S.G., et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008; 112(15): 15–21.
9. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., et al. Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008; 181: 5956–62.
10. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997; 39(2): 99–109. DOI: 10.1016/s1011-1344(96)07432-5.
11. Schreiner T., Gaczkowski A., Scharffetter-Kochanek K., Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A report of 3 cases. *Transfus Apher Sci.* 2005; 32(2): 197–203. DOI: 10.1016/j.transci.2004.10.020.
12. Hackstein H., Amoros J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of mini-photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014; 54(8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596.
13. Verdú-Amorós J., Woessmann W., Maecker-Kolhoff B., et al. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018; 58(11): 2495–500. DOI: 10.1111/trf.14880.
14. Kurnikova E.E., Kumukova I.B., Trachtman P.E., Novichkova G.A. Method of low-volume Extracorporeal photochemotherapy. *Izobretiniya I Poleznie modeli.* 2023. Bull. 8. Patent № 2791659. (In Russian).
15. Harris A.C., Young R., Devine S., et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
16. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401–15. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.

17. Determining Total Body Surface Area Wallace Rule of Nines and Palmer Method. <https://www.health.state.mn.us/communities/ep/surge/burn/tbsa.html>  
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

### Информация об авторах

**Кумукова Ирина Борисовна**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ,  
 e-mail: [irina\\_kumukova@mail.ru](mailto:irina_kumukova@mail.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

**Курникова Елена Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, трансфузиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 e-mail: [ekurnikova@yandex.ru](mailto:ekurnikova@yandex.ru)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

**Гарлова Юлия Надировна**, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 e-mail: [juicyjuls25@gmail.com](mailto:juicyjuls25@gmail.com)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

**Трахтман Павел Евгеньевич**, заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга ГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ,  
 e-mail: [trakhtman@mail.ru](mailto:trakhtman@mail.ru)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

**Балашов Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 e-mail: [balashov.dn@yandex.ru](mailto:balashov.dn@yandex.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Шелихова Лариса Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 e-mail: [larisa.shelikhova@dgoi.ru](mailto:larisa.shelikhova@dgoi.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

17. Determining Total Body Surface Area Wallace Rule of Nines and Palmer Method. <https://www.health.state.mn.us/communities/ep/surge/burn/tbsa.html>  
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

### Information about the authors

**Irina B. Kumukova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; research fellow of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, docent of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
 e-mail: [irina\\_kumukova@mail.ru](mailto:irina_kumukova@mail.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

**Elena E. Kurnikova**, Cand. Sci. (Med.), transfusionist of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
 e-mail: [ekurnikova@yandex.ru](mailto:ekurnikova@yandex.ru)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

**Julia N. Garloeva**, hematologist of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
 e-mail: [juicyjuls25@gmail.com](mailto:juicyjuls25@gmail.com)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

**Pavel E. Trakhtman**, Dr. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
 e-mail: [trakhtman@mail.ru](mailto:trakhtman@mail.ru)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

**Dmitriy N. Balashov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the hematopoietic stem cell transplantation department No. 2 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
 e-mail: [balashov.dn@yandex.ru](mailto:balashov.dn@yandex.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Larisa N. Shelikhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the hematopoietic stem cell transplantation department No. 1 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
 e-mail: [larisa.shelikhova@dgoi.ru](mailto:larisa.shelikhova@dgoi.ru),  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

**Скворцова Юлия Валериевна**, доктор медицинских наук, гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: yulia.skvorcova@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.11.2024

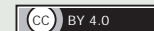
Принята к печати: 02.12.2024

**Yulia V. Skvorcova**, Dr. Sci. (Med.), hematologist of hematopoietic stem cell transplantation department No. 2 of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
e-mail: yulia.skvorcova@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

**\* Corresponding author**

Received 15 Nov 2024

Accepted 02 Dec 2024

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

## ИМЕЕТ ЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ MYD88 L265P ПРИ ДИФфуЗНЫХ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ?

Ковригина А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

**Для цитирования:** Ковригина А.М. Имеет ли самостоятельное значение мутация в гене MYD88 L265P при диффузных В-крупноклеточных лимфомах? Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):499–501. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

## DOES THE MUTATION IN THE MYD88 L265P GENE IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS HAVE INDEPENDENT DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE?

Kovrigina A M.

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

**For citation:** Kovrigina A M. does the mutation in the MYD88 L265P gene in diffuse large B-cell lymphomas have independent diagnostic significance? Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):499–501 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

Уважаемый редактор, я хотела бы прокомментировать статью Д. А. Королевой и соавт. «Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы» [1], опубликованную в журнале «Гематология и трансфузиология».

Быстрое развитие современных технологий молекулярной биологии, например секвенирование второго и третьего поколения, внедрение новых методов исследования (полногеномного, полноэкзомного, таргетного секвенирования и их модификаций) в гематологию и онкогематологию можно сравнить с тем революционным толчком, которым в 1980-е годы послужило введение в классификацию лимфом в Кильскую классификацию иммунологических методов исследования с выделением В-клеточных и Т-клеточных лимфом. На протяжении трех десятилетий современные классификационные схемы опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (включая редакцию 4-го изд. «Классификации ВОЗ опухолей гематопое-

тической и лимфоидной тканей» 2017 г., 5-е издание «Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей» 2024 г.) базируются на клинической картине заболевания (ведущим признаком является локализация опухолевого процесса) и патоморфологической (с иммуногистохимическим методом исследования) диагностике, т.е., по сути, являются клинико-патоморфологическими.

Все лимфомы имеют общую лимфоидную клетку-предшественницу, сходные процессы активации или ингибирования сигнальных путей, мутагенеза и мутаций в ключевых генах, характеризуются сходными генетическими поломками и структурными аномалиями, что позволяет использовать новые методы молекулярной диагностики в клинических целях для стратификации больных по группам риска, позволяет разрабатывать предиктивные и прогностические модели, находить новые таргетные мишени для лекарственного воздействия и мониторировать

минимальную остаточную болезнь. Вместе с тем ряд молекулярных маркеров с течением времени приобретают и дополнительное диагностическое значение для уточнения нозологической принадлежности в рамках интегральной диагностики лимфом и лейкозов. Например, при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме диагностической является мутация в гене *RHOA* (50–70% наблюдений), при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов — мутации в генах *STAT3/STAT5b* (до 50–60% наблюдений), при макроглобулинемии Вальденстрема — мутация в гене *MYD88* (95–97% случаев).

Статья Д. А. Королевой и соавт. [1] посвящена возможности диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС исключительно на основе определения мутации в гене *MYD88* при невозможности выполнения биопсии опухоли ЦНС в связи с труднодоступной локализацией опухолевого процесса или в связи с тяжелым состоянием пациента, высоким риском жизнеугрожающих послеоперационных осложнений. Авторы статьи демонстрируют не только успешную диагностику, но и эффективность лечения этой крайне агрессивной опухоли и, как итог, предполагают, что дальнейшее повышение чувствительности и специфичности современных методов молекулярной диагностики при исследовании спинномозговой жидкости, жидкости стекловидного типа, крови («жидкие биопсии») позволит упразднить для диагностики опухолей ЦНС инвазивные биопсии. Возможно ли это?

Семейство Toll-подобных рецепторов активизирует врожденный иммунитет, при встрече с патогеном сигнал активации Toll-подобного сигнального пути передается с помощью адаптерных белков, включающих *MYD88*. Биологическое значение *MYD88* до сих пор активно изучается. На протяжении последних 10 лет появляются данные о значении *MYD88* в формировании аутоагрессии, иммунного дисбаланса в моделях с «выключением» *MYD88* или при его мутациях [2, 3]. В настоящее время доказано, что *MYD88* обеспечивает взаимодействие между адаптивной и врожденной иммунной системами, участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний или приобретенных иммунодефицитных состояниях. При изучении клональных заболеваний лимфоидной ткани установлено, что мутация в гене *MYD88L254P* входит в состав лимфоидного клонального гемопоэза [4], моноклональной гаммапатии неопределенного значения, тесно ассоциирована с макроглобулинемией Вальденстрема и коррелирует с плазмоклеточной дифференцировкой и высоким уровнем моноклонального М-парапротеина, встречается при нодальных, экстранодальных и спленических лимфомах из клеток маргинальной зоны, в том числе, MALT-лимфомах орбиты (до 10% наблюдений)

[5–10], а также при В-ХЛЛ (2–3%) [11]. Кроме того, мутация в гене *MYD88* детектируется при диффузных В-крупноклеточных лимфомах (ДВККЛ) ABC-типа, входит в генотип ДВККЛ С5/МСД (примерно 29% от всех ДВККЛ), встречается преимущественно в иммунопривилегированных органах [12–14].

Первичная ДВККЛ ЦНС относится к лимфоме иммунопривилегированных органов и характеризуется в рамках геномного профиля мутацией в *MYD88*. Данный диагноз может быть установлен при тщательном обследовании больного, исключении других зон поражения, синдрома Бинга — Нила, и при доказательстве изолированного поражения ЦНС, а в ликворе, как минимум, должна быть обнаружена мутация в *MYD88*. В данной сложной группе больных, включая первичные витреоретинальные лимфомы, получение биопсийного материала крайне затруднено или сопряжено с неврологическим дефицитом, осложнениями оперативного вмешательства. Поэтому использование молекулярного вида диагностики в редких клинических ситуациях, изложенных в статье Д. А. Королевой и соавт. [1], обосновано, но необходим крайне взвешенный подход в плане рекомендаций по расширению использования данного метода диагностики для установления нозологии лимфомы.

Повышение чувствительности определения аллельной нагрузки мутаций при использовании методов секвенирования нового поколения может иметь оборотную сторону и привести к детекции низкой аллельной нагрузки *mutMYD88 L265P* в рамках лимфоидного клонального гемопоэза у больных старшей возрастной группы, а опухоль ЦНС может иметь иной генез. С учетом новых сведений о возникновении *mutMYD88 L254P* не только на уровне костномозговой лимфоидной клетки-предшественницы, но и на уровне циркулирующей пре-фолликулярной В-клетки, и включения *mutMYD88* в лимфоидный клональный гемопоэз [15], пока вызывает сомнение возможность использования свободной опухолевой ДНК для мониторинга минимальной остаточной болезни при первичной ДВККЛ ЦНС или экстранодальных/нодальных ДВККЛ с МСД/С5 генотипом. Это требует дополнительных исследований.

Кроме того, использование молекулярной диагностики *не наряду, а вместо* патоморфологического исследования биопсийного материала может привести к размыванию критериев диагностики лимфом с риском установления неверного диагноза. Известно, что одни и те же мутации в генах характеризуют целые группы нозологических форм В- или Т-клеточных лимфом. Например, В-клетка фолликулярного происхождения со сходными соматическими мутациями дает начало, по крайней мере, трем нозологическим формам В-клеточных лимфом: фолликулярной лимфоме, В-клеточной лимфо-

ме высокой степени злокачественности, диффузной В-крупноклеточной лимфоме GCB-типа.

Таким образом, использованный авторами метод молекулярной диагностики первичной ДВККЛ ЦНС представляется обоснованным в данных редких клинических ситуациях, но необходимо всегда иметь

в виду, что молекулярная диагностика не может заменить патоморфологического исследования биопсийного материала при установлении диагноза В- и Т-клеточных лимфом и является дополнительным методом исследования в рамках интегральной диагностики опухолей лимфоидной ткани.

## Литература / References

1. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. Гематология и трансфузиология. 2024;69(3):368-383. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383 X-X. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-00-00.
2. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nat Immunol.* 2012; 13(6): 535–42.
3. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012; 42(12): 3126–35.
4. Niroula A., Sekar A., Murakami M., et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis *Nat. Med.* 2021; 27(11): 1921–7. DOI: 10.1038/s41591-021-01521-4.
5. Treon S.P., Xu L., Guerrero M.L., Jimenez C., et al. Genomic Landscape of Waldenstrom Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1198–208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314.
6. Schmidt J., Federmann B., Schindler N., et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol.* 2015; 169(6): 795–803. DOI: 10.1111/bjh.13361.
7. Dogliotti I., Jimenez C., Varettoni M., et al. Diagnostics in Waldenstrom's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Leukemia.* 2023; 37: 388–95. DOI: 10.1038/s41375-022-01762-3.
8. Martinez-Lopez A., Curiel-Olmo S., Mollejo M., et al. MYD88 (L265P) Somatic Mutation in Marginal Zone B-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(5): 644–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000411.
9. Parry M., Rose-Zerilli M.J., Ljungstrom V., et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 4174–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2759.
10. Pillonel V., Juskevicius D., Ng C.K.Y., et al. High-throughput sequencing of nodal marginal zone lymphomas identifies recurrent BRAF mutations. *Leukemia.* 2015; 32: 2412–26. DOI: 10.1038/s41375-018-0082-4.
11. Nadeu F., Diaz-Navarro A., Delgado J., et al. Genomic and Epigenomic Alterations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Rev Pathol.* 2020; 15: 149–77. DOI: 10.1146/annurev-pathm-echdis-012419-032810.
12. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 2018; 24: 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
13. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
14. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: A Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135: 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.
15. von Beck K., von Beck T., Ferrel P.B., et al. Lymphoid clonal hematopoiesis: implications for malignancy, immunity, and treatment. *Blood Cancer J.* 2023; 13(1): 5. DOI: 10.1038/s41408-022-00773-8.

## Информация об авторе

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kovrigina.a@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Поступила: 31.10.2024

Принята к печати: 02.12.2024

## Information about the author

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kovrigina.a@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Received 31 Oct 2024

Accepted 02 Dec 2024







ISSN 0234-5730



9 770234 573007