

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XV № 1 2019

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Доктор медицинских наук
профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2019

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор)

А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова (ответственный секретарь);

С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;

В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);

М. Л. Гершанович (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);

Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);

В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);

А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 20.03.2019 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 55.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Агентство «ВиТ-принт»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ:

| | |
|--|---|
| Осипов Ю. С., Михайлов Е. С., Иванов В. В., Салогуб Г. Н., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В. ЛАКТАТАЦИДОЗ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ..... | 6 |
|--|---|

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

| | |
|--|----|
| Михайлов Е. С., Осипов Ю. С., Салогуб Г. Н., Чечеткин А. В., Бессмельцев С. С. ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛЕГочНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ..... | 16 |
| Сахин В. Т., Крюков Е. В., Рукавицын О. А. ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ..... | 22 |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:

| | |
|---|----|
| Погодина Н. А., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И., Балашова В. А., Шилова Е. Р., Бессмельцев С. С. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНХИМЫ И СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ | 29 |
| Чубарь А. В., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И., Бессмельцев С. С., Котова А. В., Масленникова И. И., Иволгин Д. А., Енукашвили Н. И. МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОЙ НИШИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ | 37 |
| Каральник Б. В., Рамм А. Н. ИММУНОСУПРЕССИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАЩИТЫ ПАЦИЕНТОВ ОТ ИНФЕКЦИЙ ВАКЦИНАЦИЕЙ..... | 48 |

CONTENTS

EDITORIAL:

| | |
|--|---|
| Osipov I., Mikhaylov E., Ivanov V., Salogub G. N., Bessmeltsev S. S., Chechetkin A. V. CTIC ACIDOSIS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND THERAPY | 6 |
|--|---|

ORIGINAL ARTICLES:

| | |
|---|----|
| Mikhailov E., Osipov Y., Salogub G., Chechetkin A., Bessmeltsev S. THE IMPACT OF RESPIRATORY COMORBIDITY ON OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA | 16 |
| Sakhin V. T., Kryukov E. V., Rukavitsyn O. A. THE SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN6 IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS AND THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC CORRECTION | 22 |

REVIEW OF LITERATURE:

| | |
|---|----|
| Pogodina N. A., Semenova N. Yu., Rugal V. I., Balashova V. A., Shilova E. R., Bessmeltsev S. S. BIOLOGICAL FEATURES OF PARENCHYMA AND THE BONE MARROW STROMA IN APLASTIC ANEMIA..... | 29 |
| Chubar A. V., Semenova N. Yu., Rugal V. I., Bessmeltsev S. S., Kotova A. V., Ivolgin D. A., Enukashvili N. I. BONE MARROW MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND THEIR ROLE IN FORMING TUMOR MICROENVIRONMENT OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES | 37 |
| Karalnik B. V., Ramm A. N. IMMUNOSUPPRESSION: THE NEED AND OPPORTUNITY TO PROTECT PATIENTS AGAINST INFECTIONS BY VACCINATION | 48 |

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

Перед вами первый номер журнала «Вестник гематологии», посвящённый исключительно актуальным вопросам гематологии. Основная задача, как всегда, — ознакомить читателей с новейшими исследованиями учёных в области гематологии.

Журнал основан в 2004 году и за прошедшие 14 лет мы выпустили пятьдесят шесть номеров, предлагавших читателю оригинальные статьи авторов, литературные обзоры, интересные случаи, заметки из практики. Опубликовали сотни тезисов по материалам научно-практических конференций. Наши авторы — не только известные, но и молодые учёные, живущие в Москве, Санкт-Петербурге, других городах России, а также в странах Ближнего и Дальнего зарубежья.

Данный выпуск открывается передовой статьёй Осипова Ю. С. и соавт., которая касается лактатацидоза, являющегося нередким осложнением при онкогематологических заболеваниях. В статье рассмотрены основные типы лактатацидоза при гематологических опухолях, патофизиологические механизмы возникновения и пути коррекции данного состояния. Приведены интересные клинические случаи.

В этом номере вы найдёте обзорную статью наших коллег из Казахстана, которая посвящена иммуносупрессии и вакцинации. На примерах представлены размеры наносимого инфекциями урона в группах пациентов с иммуносупрессией. Убедительно показано, что вакцинацию лиц с иммуносупрессией следует рассматривать как приоритетную.

В 2019 году мы будем продолжать, как обычно, анализировать широкий круг актуальных проблем гематологии, включая самые различные заболевания системы крови. Стремительные изменения в мире, связанные вначале с научно-технической, технологической, а затем и информационной революциями, очень сильно повлияли на содержание и возможности современной гематологии как в плане диагностики, так и в плане лечения. Существенное расширение возможностей оценки функционирования организма благодаря новым высокочувствительным и высокоспецифичным инструментальным, биохимическим и молекуляр-

но-генетическим методам, сейчас не только позволяет существенно повысить точность диагностики и ускорить этот процесс, но и за счёт дифференциации особенностей патологических процессов привело к открытию новых нозологических форм онкогематологической патологии. Развитие ультразвуковой диагностики, компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии в настоящее время обеспечивают детальную визуализацию внутренних органов и тканей, достигая практически гистологического уровня.

Но самое главное, принципиально изменились возможности лечения. В практической фармакотерапии, во-первых, разработаны и широко применяются препараты, обеспечивающие контроль абсолютного большинства патологических процессов при различных заболеваниях системы крови, а во-вторых, окончательно наступила эра доказательной медицины. При этом появляются все новые классы препаратов, в том числе моноклональные антитела, генно-терапевтические конструкции, клеточная терапия. Современная наука приступила к редактированию генома. Активно разрабатываются научные проблемы, связанные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и направленные на решение ключевых задач трансплантологии — понимание глубинных механизмов взаимоотношений трансплантата и реципиента, пролонгирование функции трансплантата в организме реципиента.

Важное значение в последние годы приобретают исследования стромального микроокружения костного мозга, мультипотентных мезенхимных стромальных клеток. Мезенхимные стромальные клетки являются одними из ключевых компонентов ниши гемопоэтической стволовой клетки. Особый интерес мезенхимные стромальные клетки костного мозга представляют в связи с их ролью в развитии гематологических заболеваний. В этом номере вы найдёте 2 обзорных статьи Погодиной Н. А. с соавт. и Чубарь А. В. с соавт., которые посвящены этой актуальной проблеме в современной гематологии.

Развитие диагностических и лечебных технологий требует новых подходов к под-

готовке врачей-гематологов, для того, чтобы гематолог был не только ознакомлен с современными методами и умел правильно трактовать их результаты, но и мог непосредственно их выполнять.

Мы с Вами переживаем замечательный период в развитии гематологии, нашей нелёгкой области науки и практической медицины. Можно с уверенностью сказать, что это период обретения результатов, когда длительные усилия по подготовке, становлению, определению целей и поиску путей их достижения, накоплению опыта начали приносить плоды. Когда число спасённых пациентов исчисляется тысячами, продолжительность их жизни — годами и десятилетиями, а качество жизни приближается к таковому у здорового человека.

В наступившем году мы продолжим плодотворное сотрудничество с нашими любимыми традиционными авторами, и вы снова встретитесь с ними на страницах нашего издания. Однако с неослабной энергией мы будем продолжать разыскивать новых, которые, наверняка появятся.

Мы будем систематически знакомить вас с новыми достижениями как российских, так и зарубежных исследователей в гематологии. Санкт-Петербургская научная гематологическая школа развивается в том числе и благодаря функционированию диссертационных советов, в частности, диссертационного совета Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА

России. Мы регулярно публикуем отчёты диссертационного совета. Отрадно, что престиж совета позволяет рассматривать докторские и кандидатские диссертации не только из Санкт-Петербурга, но и Кирова, Новосибирска, Барнаула, Москвы и других городов Российской Федерации. Мы приложим все усилия к тому, чтобы он не потерял уже завоёванных позиций.

Хочется надеяться, что поддержка редакцией журнала как маститых, так и молодых исследователей будет с пониманием встречена читателями, позволит увидеть оригинальные, креативные научные идеи и весомые научные прикладные результаты. Мы всегда будем открыты для всех новых и оригинальных исследований, гипотез и точек зрения, и искренне надеемся, что вы поможете нам в их поиске и генерировании.

Журнал распространяется бесплатно, поэтому его может получить каждый желающий, интересующийся вопросами гематологии. Кроме того, все номера журнала доступны на сайте www.bloodscience.ru

Желаю всем авторам и читателям журнала творческих успехов в научных исследованиях и новых свершений в гематологии!

*С уважением
Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор
С. С. Бессмельцев*

Осипов Ю. С.¹, Михайлов Е. С.¹, Иванов В. В.¹, Салогуб Г. Н.¹,
Бессмельцев С. С.², Чечеткин А. В.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ».

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

ЛАКТАТАЦИДОЗ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Osipov I.¹, Mikhaylov E.¹, Ivanov V.¹, Salogub G. N.¹, Bessmeltsev S. S.², Chechetkin A. V.²

¹ Almazov National Medical Research center, Saint Petersburg.

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg.

LACTIC ACIDOSIS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND THERAPY

Резюме. Лактатацидоз является нередким осложнением при онкогематологических заболеваниях. В настоящее время описано несколько типов лактатацидоза в зависимости от этиологического механизма его развития. В статье рассмотрены основные типы лактатацидоза при онкогематологических заболеваниях, патофизиологические механизмы возникновения и пути коррекции состояния. Приведены клинические случаи, иллюстрирующие типичные проявления лактатацидоза в онкогематологии.

Ключевые слова: лактат, лактатацидоз, сепсис, гиперлактатемия, онкогематологические заболевания, дефицит тиамина.

Abstract. Lactic acidosis is a common complication in oncohematological diseases. Currently described are several types of lactic acidosis, depending on the etiological mechanism of its development.

The article discusses the main types of lactic acidosis in hematologic malignancies, pathophysiological mechanisms of onset and therapy of this condition. Clinical cases are presented illustrating typical manifestations of lactic acidosis in oncohematology.

Key words: lactate, lactic acidosis, sepsis, hyperlactatemia, hematologic malignancies, thiamine deficiency.

Введение. Лактатацидоз — разновидность метаболического ацидоза с увеличенным анионным промежутком, определяется как снижение $pH \leq 7,35$ с одновременным увеличением концентрации лактата в плазме ≥ 5 ммоль/л [1, 12]

В настоящее время выделяется два основных типа лактатацидоза [12]: Тип «А» развивается в условиях тканевой гипоперфузии и гипоксии. Основной причиной его развития у онкогематологических пациентов следует рассматривать именно тканевую гипоперфузию (а не гипоксию) на фоне сепсиса или септического шока.

Тип «В», напротив, не связан с гипоперфузией и гипоксией тканей. В настоящее время выделяется 3 подтипа лактатацидоза «В»: «В1» ассоциирован с соматической патологией (сахарный диабет, болезни печени

и почек), травмами или неопластическими процессами; «В2» имеет преимущественно «токсическую» этиологию и развивается на фоне приёма лекарственных препаратов или ядов (ацетаминофен, бигуаниды, кокаин, диэтиловый эфир, метанол, этанол, налидиксовая кислота, теофиллин, аналоги нуклеозидов и др.); «В3» включает врождённые аномалии, связанные с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Очевидно, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями этиология лактатацидоза может быть гетерогенной (типы лактатацидоза А, В1, В2), что на практике должно отражаться в дифференцированном подходе к терапии.

В настоящей статье рассмотрена этиология гиперлактатемических состояний у пациентов со злокачественными заболеваниями

системы крови, а также отражены основные принципы терапии в зависимости от типа лактатацидоза.

Лактатацидоз типа «А» при сепсисе и септическом шоке

В 2016 г. консенсусом SEPSIS-3 были приняты новые определения для характеристики тяжёлой инфекции. В отличие от предыдущих руководств, в последней редакции оставлены только понятия сепсиса и септического шока, а такие состояния, как «синдром системной воспалительной реакции» и «тяжёлый сепсис» исключены [28].

В настоящее время под сепсисом понимают вызвавшую угрозу жизни органную дисфункцию, обусловленную дисрегуляцией ответа организма на инфекцию. Септический шок рассматривается как разновидность сепсиса с глубокими расстройствами кровообращения, развитием клеточных и метаболических нарушений, идентифицируемая на основании потребности в назначении вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст., и уровнем лактата в сыворотке более 2 ммоль/л (> 18 мг/дл.) в отсутствии гиповолемии. Новое определение септического шока позволило выделить группу пациентов с самым неблагоприятным прогнозом, нуждающихся в раннем начале интенсивной терапии.

Этиология гиперлактатемии и лактатацидоза при сепсисе и септическом шоке довольно хорошо известна. Основной причиной гиперпродукции лактата рассматривается дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода периферическими тканями, что приводит к развитию митохондриальной дисфункции и активации клетками анаэробного метаболизма [7, 25]. Наряду с повышенной продукцией лактата, ключевым моментом в развитии нарушений кислотно-щелочного равновесия является нарушение его элиминации (клиренса) вследствие органной дисфункции/недостаточности.

Существует и теория «адаптивной гиперлактатемии» [23]. В данной концепции рассматривается способность различных тканей к гиперпродукции лактата в условиях, когда под воздействием адренергической стимуляции увеличивается активность Na⁺K⁺АТФазы. Однако такая «адаптивная»

этиология гиперлактатемии должна оцениваться в первую очередь как патологический, а не физиологический ответ организма на инфекционный процесс, так как степень лактатацидоза непосредственно коррелирует с тяжестью инфекционного процесса.

Основной целью терапии сепсиса и септического шока является максимально быстрое устранение периферической гипоперфузии с целью предотвращения прогрессирования синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности. Естественно, ведущая роль в этом отводится адекватной антимикробной химиотерапии, однако процесс верификации возбудителя и оценка чувствительности патогена может занимать довольно длительное время. В данной ситуации целесообразно использование лабораторных параметров, с помощью которых в короткие сроки можно оценить эффективность проводимой терапии.

В качестве одного из маркеров оценки эффективности терапии в настоящее время предложен клиренс лактата. Купирование лактатацидоза и нормализация абсолютных значений лактата при этом указывают на эффективность проводимой терапии, в то время как отсутствие кинетики лактата или прогрессирование лактатацидоза свидетельствует о неэффективности лечения, нарастании периферической гипоперфузии и ассоциированы с высоким риском неблагоприятного исхода [20]. Влияние клиренса лактата в течение первых 6–24 часов от начала терапии септического шока в настоящее время показано в ряде одноцентровых и многоцентровых исследований [4, 5, 24, 26].

Приводим клинический случай модификации антимикробной терапии на основании кинетики лактата у пациента с острым лимфобластным лейкозом.

Пациент 27 лет с острым В-лимфобластным лейкозом, NOS, стандартная группа риска (ALL-BFM-2009). С 15.06.2018 г. была начата терапия по протоколу ALL-BFM-2009 для группы стандартного риска (протокол IA: преднизолон 60 мг/м. кв. Д1–35, винкристин 1,5 мг/м. кв. ДД 8, 15, 22, 29; даунорубицин 30 мг/м. кв. ДД 8, 15; L-аспарагиназа 5000 ЕД/м. кв. 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33; метотрексат 12 мг интратекально ДД 1, 12, 33).

С момента госпитализации дважды в неделю согласно локальным стандартам Центра проводились бактериологические исследова-

ния крови, мочи, соскобов со слизистых, прямой кишки — роста патогенной флоры выявлено не было.

На 22 сутки терапии (07.07.2018 г.) в периоде постцитостатического агранулоцитоза (абсолютное число нейтрофилов — $0,05 \times 10^9/\text{л}$) впервые развитие лихорадки, сопровождающейся потрясающими ознобом, в течение 15 минут — развитие артериальной гипотензии до 70/40 мм. рт. ст. С подозрением на развитие септического шока пациент был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии. На момент диагностики септического шока уровень С-реактивного белка составил 52,5 мг/л [0–5 мг/л], прокальцитонина — 72,5 нг/мл [0–0,5 нг/мл], по данным газового состава артериальной крови — уровень лактата 8,5 ммоль/л, pH — 7,29, pO_2 –116 мм.рт.ст. [80–100], pCO_2 29,3 мм.рт.ст. [32–48], HCO_3 –16,8 ммоль/л [21–28]. Оценка клинического состояния по шкале SOFA — 9 баллов.

С учётом микробного профиля отделения, подозреваемой грамм-отрицательной этиологии возбудителя, начата антимикробная терапия комбинацией полимиксина В 2,5 мг/кг/сутки, тигециклина 200 мг/сутки, фосфомицина 16,0 г/сутки. С целью мониторинга газового состава артериальной крови и инвазивного мониторинга АД выполнена катетеризация а. *radialis dextra*; начата вазопрессорная терапия норадреналином 0,35 мкг/кг/мин, на фоне чего была достигнута стабилизация АД на уровне 95/50–100/55 мм.рт.ст. (САД = 72,5 мм.рт.ст.). В течение первых 2 часов от начала интенсивной терапии произошла относительная стабилизация состояния, однако сохранялось снижение темпа диуреза (менее 0,5 мл/кг/час), несмотря на нормоволемическое состояние. Через 3 часа — ухудшение состояния в виде прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности: сохранение олигоурии, прогрессирование гипотензии, потребовавшей увеличения доз вазопрессорной и инотропной поддержки: норадреналин до 0,6 мкг/кг/мин, адреналин 0,09 мкг/кг/мин. При мониторинге КЩР артериальной крови — уровень лактата составил 8,8 ммоль/л (+3,5% от исходных значений). К 5,5 часам терапии состояние оставалось тяжёлым, отмечено уменьшение потребности в вазопрессорной поддержке в виде снижения дозы норадреналина до 0,4 мкг/кг/мин, доза адреналина — без измене-

ний, однако при контроле КЩР артериальной крови через 6 часов зарегистрировано нарастание уровня лактата до 10,5 ммоль/л. Не исключалось прогрессирование гиперлактатемии (+23,5%) на фоне терапии адренергическими препаратами, но низкие значения центральной венозной сатурации ($SvcO_2$ 54%), высокая венозно-артериальная разница pCO_2 (8,5 мм.рт. ст.), а также значения дыхательного фактора более 1,7 позволили подтвердить происхождение гиперлактатемии в рамках периферической гипоперфузии. Несмотря на отсутствие прогрессирования гипотензии, сохраняющейся тяжести состояния пациента, оцениваемой в 9 баллов по шкале SOFA, отсутствие клиренса лактата позволило предположить неэффективность этиотропной антимикробной терапии. По жизненным показаниям было принято решение о смене антибактериальных препаратов: продолжена терапия фосфомицином и тигециклином, прекращена терапия полимиксином В, учитывая развившееся острое повреждение почек, к терапии добавлен азтреонам 8,0 гр/сутки в сочетании с цефтазидимом/авибактамом 2,5 гр \times 4 р/сутки. На фоне модификации антимикробной терапии произошла быстрая стабилизация состояния: через 6 часов после модификации терапии отмечено уменьшение потребности в вазопрессорах (норадреналин 0,1 мкг/кг/мин), восстановление темпа диуреза, снижение уровня лактата до 3,9 ммоль/л (–62% от максимальных значений). К 24 часам терапии — стабилизация гемодинамики, апирексия, снижение уровня прокальцитонина сыворотки.

Через 36 часов терапии от диагностики сепсиса верифицирована положительная гемокультура *Klebsiella pneumoniae*, штамм с экстремальной устойчивостью с продукцией карбапенемаз расширенного спектра и металлобеталактаз (резистентность к полимиксину В, полимиксину Е, тигециклину, меропенему, дорипинему, имипинему/циластину, амикацину, гентамицину, фосфомицину). При генотипировании штамма выявлены металлобеталактамазы NDM-1 и OXA-48, обуславливающие резистентность возбудителя к основным классам антибактериальных препаратов (в том числе к антибиотикам «глубокого резерва»). Тем не менее, своевременная модификация антимикробной терапии, основанная на персистенции маркеров периферической гипоперфузии, с использо-

ванием препаратов, активных в отношении данного штамма, позволили достичь контроля над инфекционным процессом.

Суммарная длительность антимикробной терапии составила 14 суток. По завершению индукционного курса специфического лечения, была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия, в последующем была продолжена химиотерапия в соответствии с протоколом. Рецидива инфекции, ассоциированной с данным штаммом *Kl. Pneumoniae*, за все время последующей терапии зарегистрировано не было.

Лактатацидоз типа В, связанный со злокачественными новообразованиями

При агрессивном течении онкогематологических заболеваний, особенно в условиях высокой пролиферативной активности опухоли (злокачественные лимфомы, острые лейкозы) уже на этапе верификации диагноза ряд пациентов имеет значимые метаболические нарушения. Одним из самых тяжёлых изменений кислотно-щелочного равновесия, встречающихся у данной категории больных, является развитие лактатацидоза В1. Данная проблема получила широкое освещение в литературе только в последние 10–15 лет и в настоящее время отсутствуют руководства и рекомендации, определяющие алгоритм ведения таких пациентов.

Ruiz et al. показали, что уровень лактата в отсутствии системной гипоперфузии у данной категории больных может достигать 4–46 ммоль/л [8, 14, 35]. Развитие лактатацидоза является фактором неблагоприятного прогноза [2, 16, 21]: 22 из 29 пациентов умерли в течение 2–35 дней с момента его развития [8]. В работе Sillos E. M. et al. [27] также сообщалось о развитии тяжёлого лактатацидоза у 28 пациентов с агрессивными лимфомами и у 25 — с острыми лейкозами.

В то же время, в последние годы появились сообщения о возможности развития данного состояния у больных с «неагрессивными» формами онкогематологических заболеваний (например, при хроническом лимфолейкозе, макроглобулинемии Вальденстрема, индолентных лимфомах), что позволяет говорить о лактатацидозе как о специфическом осложнении не только быстро пролиферирующих опухолей.

В целом, ведущим в патогенезе данного типа лактатацидоза следует считать способность опухоли к конверсии клеточного метаболизма на гликолитический фенотип, при этом процессы окислительного кислородозависимого пути либо полностью прекращаются, либо оказываются замедлены (эффект или фенотип Варзбурга).

Способность опухоли к гиперпродукции лактата в условиях нормооксии была описана ещё в 30–40-х годах XX века немецким физиологом Отто Варзбургом [32]. Более поздние работы показали, что «фенотип Варзбурга» может реализовываться в зависимости от состояния микроокружения опухоли и степени снабжения опухоли кислородом [34]. Как правило, скорость роста злокачественной ткани опережает скорость неопластического и в данных условиях клетки постоянно подвергаются воздействию пониженных концентраций кислорода, что приводит к селекции клеточной линии, в которой метаболические механизмы сведены к гликолитическому фенотипу. Результатом является неэффективное производство АТФ клетками опухоли и избыточная продукция молочной кислоты, что приводит к развитию ацидоза. Локальная гипоксическая среда и ацидоз способствуют дальнейшей экспрессии генов выживания и прогрессированию патологического процесса [6, 15, 34].

Таким образом, ключевой особенностью лактатацидоза типа В является его развитие в условиях нормооксии и нормооксигенации периферических тканей.

Ведущими эпигенетическими событиями при развитии данного типа лактатацидоза могут являться:

1. Экспрессия опухолевой тканью индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF1 α), что приводит к увеличению поглощения клетками глюкозы (закономерным событием при этом является развитие гипогликемических состояний) и «уклонению» от нормального окислительного процесса в сторону гликолитического пути с образованием избыточного количества лактата [11].
2. Аберрантная передача сигналов инсулиноподобного фактора роста, которая индуцирует сверхэкспрессию гексокиназы II [16].
3. Секреция фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). Показано, что гиперпродук-

ция TNF-α приводит к ингибированию активности пируватдегидрогеназы, которая превращает пируват в ацетил-КоА. Возможна также паракринная регуляция, когда высокая концентрация лактата сама по себе индуцирует транскрипцию гена, кодирующего TNF-α.

Однако изолированной локальной гиперлактатемии часто недостаточно для развития тяжёлого системного ацидоза. Необходимыми условиями для значимого нарушения КЩР макроорганизма наряду с увеличением локальной продукции является снижение клиренса лактата на фоне сопутствующей почечной или печёночной дисфункции различной этиологии, а также недостаточность ферментов и коферментов пируват-дегидрогеназного цикла (в частности, дефицит тиамина). Закономерно, что максимальному риску развития лактатацидоза данного типа подтверждены пациенты с исходно нарушенной функцией почек или печени вследствие специфической инфильтрации опухолью или наличия сопутствующей патологии.

Не вызывает сомнения, что лечение больных с лактатацидозом на фоне опухолевого роста должно быть направлено на нормализацию клиренса лактата и подавление его гиперпродукции. При крайней степени выраженности ацидоза может рассматриваться проведение заместительной почечной терапии, дополнительно необходима коррекция нутритивного статуса с обязательным применением высоких доз тиамина. Эффективность терапии внутривенными формами бикарбоната натрия в лечении лактатацидоза типа В на фоне опухолевого процесса окончательно не определена. Показания к инфузии гидрокарбоната натрия должны определяться согласно локальным стандартам интенсивной терапии, учитывая потенциальный риск ухудшения состояния больного на фоне бесконтрольной коррекции метаболических нарушений данным способом [10, 13, 17, 22]. **Важнейшим и единственным радикальным вариантом терапии лактатацидоза у онкогематологических больных является неотложное и агрессивное лечение основного заболевания.** В отсутствие своевременно начатой адекватной химиотерапии остальные меры вряд ли будут эффективны.

Приводим клинический случай, показывающий глубину метаболических расстройств у больного с неконтролируемой опухолевой пролиферацией.

Пациент В. — мужчина 35 лет с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с октября 2015 года. В качестве первой линии терапии по месту жительства с 27.10.2015 г. по 17.04.2016 г. проведено 8 курсов терапии «R-CHOP» с достижением частичного ответа. Прогрессирование верифицировано по данным МСКТ 20.10.2016 г.: диффузное утолщение стенок желудка, увеличение парааортальных, аортокаваальных, паранепанкреатических лимфатических узлов. Амбулаторно получал «сдерживающую» терапию низкими дозами дексаметазона.

В конце ноября 2016 года госпитализирован в Центр в тяжёлом состоянии: В-симптоматика, интоксикационный синдром, хронический болевой синдром. Кроме этого, обращало на себя внимание нарушение сознания (оценка по шкале комы Глазго — 10 баллов), дыхательная недостаточность II ст.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлена лимфоаденопатия средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства:

- в средостении определяются крупные лимфоузлы, неравномерно накапливающие контрастный препарат: левый бронхопульмональный — 49 × 32 мм, правый бронхопульмональный — 20 × 16 мм; на уровне верхушки сердца — 30 × 40 мм;
- в проекции нижней трети пищевода определяется крупное патологическое образование, размерами 93 × 64 × 88 мм, неоднородной структуры. Просвет пищевода на его фоне не прослеживается;
- в воротах печени кпереди от воротной вены крупный узел — около 73 × 46 мм, на уровне тела поджелудочной железы — около 64 × 40 мм, парааортальный на этом же уровне — 27 × 22 мм

Лабораторно выявлен тяжёлый лактатацидоз (pH 7.17, лактат — 12,8 ммоль/л). В ходе обследования исключён инфекционный процесс (прокальцитонин в динамике менее 0,5 нг/мл), протекающий с гиперлактатемией, дефицит тиамина (пробная терапия — без ответа), что позволило предположить наличие у больного лактатацидоза, ассоциированного с основным заболеванием. Учитывая неэффективность консервативной терапии, направленной на купирование метаболических нарушений, нарастание дыхательной недостаточности на фоне глубоких расстройств

КЩР, по жизненным показаниям начата терапия II линии по протоколу R-DHAP.

На фоне специфической терапии в течение первых суток произошло быстрое улучшение

состояния пациента, уменьшение выраженности лактатацидоза с полным его разрешением к 3–4 суткам терапии (табл. 1).

Таблица 1

Изменение основных показателей КЩР у больного на фоне специфической терапии

| | 28.11 | 30.11 | 01.12 | Единицы измерения | Нормы |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|---------------|
| pH | 7.17 | 7.32 | 7.44 | ед. | (7.35–7.45) |
| pO ₂ | 79.0 | 103.0 | 105.0 | mmHg | (80.0–100.0) |
| pCO ₂ | 19.1 | 29.0 | 32.0 | mmHg | (32.0–48.0) |
| ABE | -11.9 | -2.9 | -0.4 | ммоль/л | (–2.5–2.5) |
| HCO ₃ -(P) | 14.2 | 19.0 | 23.0 | ммоль/л | (21.0–28.0) |
| sO ₂ | 93.0 | 98.0 | 98.0 | % | (95.0–99.0) |
| ctHb | 108.0 | 112.0 | 112.0 | г/л | (115.0–175.0) |
| Hct | 0.34 | 0.35 | 0.35 | % | (0.35–0.50) |
| K ⁺ | 4.2 | 4.5 | 4.4 | ммоль/л | (3.5–5.0) |
| Na ⁺ | 136.0 | 136.0 | 139.0 | ммоль/л | (135.0–150.0) |
| Ca ²⁺ | 1.06 | 1.09 | 1.15 | ммоль/л | (1.12–1.29) |
| Cl ⁻ | 110.0 | 110.0 | 109.0 | ммоль/л | (90.0–110.0) |
| Глюкоза | 4.5 | 6.4 | 7.7 | ммоль/л | (3.3–6.1) |
| Лактат | 12.8 | 3.2 | 2.2 | ммоль/л | (0.4–2.2) |
| Осмолярность | 277 | 278 | 285 | mOsm/кг | (280–290) |

В последующем, у пациента был достигнут полный ответ, в качестве консолидации выполнена аутологичная трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток. При наблюдении в течение 24 мес. не выявлено прогрессирования/рецидива основного заболевания.

Лактатацидоз типа В, связанный с лекарственными препаратами и нутритивной поддержкой, или «ятрогенные причины» лактатацидоза

Следующими двумя важными причинами, приводящими к развитию негипоксического лактатацидоза, являются токсичность лекарственных препаратов и дефицит тиамин — одного из важнейших кофакторов метаболических путей в организме.

Частота и факторы риска развития лактатацидоза на фоне приёма метформина у пациентов с сахарным диабетом или аналогов нуклеозидов у ВИЧ-инфицированных пациентов (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — НИОТ) хорошо известны. Для этих состояний в настоящее время

сформулированы чёткие принципы терапии, созданы прогностические шкалы для оценки вероятности развития метаболических нарушений, а также сформулированы противопоказания к тому или иному варианту терапии в зависимости от сопутствующей патологии (например, степень анемии, скорость клубочковой фильтрации, лекарственные взаимодействия). Однако у пациентов онкогематологического профиля проблема лекарственно-индуцированного лактатацидоза широко не освещена.

Среди препаратов, применяемых в современной онкогематологии, с высоким риском развития лактатацидоза ассоциированы аналоги нуклеозидов. В первую очередь, это пуриновые аналоги (кладрибин, флударабин), которые входят как в состав «стандартной» химиотерапии, так и в режимы кондиционирования при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно стоит отметить противовирусные препараты — валганцикловир, ганцикловир. Также имеются указания на возможность развития лактатацидоза на фоне приёма такролимуса и препаратов микрофеноловой кислоты — препаратов, широко применяемых для профилактики и лече-

ния реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, печени, почек и т.д.

Механизм развития лактатацидоза типа В на фоне приёма данных препаратов в настоящее время изучен недостаточно, а об истинной частоте этого осложнения достоверно судить не представляется возможным.

Представляется, что ганцикловир способен влиять на активность ферментов дыхательной цепи митохондрий. Ингибирование синтеза митохондриальной ДНК закономерно нарушает дыхательную цепь, что приводит к активации анаэробного гликолиза и избыточному образованию молочной кислоты [3]. В настоящее время имеются ограниченные экспериментальные данные, свидетельствующие о повреждении митохондрий гепатоцитов крыс, подвергшихся воздействию ганцикловира в присутствии тимидинкиназы, продуцируемой вирусом простого герпеса [19, 31]. В литературе описано несколько клинических случаев тяжёлого лактатацидоза, ассоциированного с терапией ганцикловиром [33].

Возможность развития лактатацидоза при терапии флударабином была описана ещё в 1986 году по результатам I фазы клинических исследований у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза [30]. Механизм развития метаболических нарушений при этом аналогичен описываемому при применении ганцикловира.

Основой коррекции метаболических нарушений является отмена препарата, вызвавшего лактатацидоз. По аналогии с принципами терапии лактатацидоза у ВИЧ-инфицированных на фоне приёма НИОТ, в ряде случаев эффективным может быть применение тиамин. Его эффективность объясняется наличием структурного сходства между аналогами нуклеозидов и тиамин, при котором конкурентное ингибирование сходным по структуре препаратом приводит к торможению ферментативных процессов, кофактором в которых является тиаминпирофосфат (ТПФ).

У пациентов с рисками развития лактатацидоза нельзя игнорировать частоту развития таких нежелательных явлений противоопухолевой терапии, как тошнота и рвота, а также тяжёлых алиментарных мукозитов, что определяет необходимость перевода

больного на полное парентеральное питание с целью коррекции белково-энергетической недостаточности. Большинство коммерческих препаратов для парентерального питания не содержит в своём составе тиамин, что может приводить к быстрому истощению его эндогенных запасов и закономерному развитию лактатацидоза. Говоря об онкогематологических пациентах в периоде постцитостатической цитопении, нельзя забывать и про вероятность развития колонопатии, когда эндогенный синтез тиамин становится невозможен. Первый случай развития лактатацидоза на фоне тотального парентерального питания был описан в 2004 году в журнале «Hepatogastroenterology» [9] у пациента после выполненной операции панкреатодуоденальной резекции. В настоящее время рекомендуется назначение тиамин в дозе 100–300 мг/день в течение первых 3 дней госпитализации для пациентов с факторами риска дефицита тиамин [29].

Ниже приводится **описание клинического случая развития** тяжёлого лактатацидоза у пациентки после аллогенной трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток с цитомегаловирусным колитом.

Пациентке 55 лет во II клинико-гематологической ремиссии острого миелоидного лейкоза, ассоциированного с устойчивыми генетическими абберациями (RUNX-RUNX1), была выполнена аллогенная неродственная трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток.

На Д+118 аллогенной ТГСК — развитие энтеропатии 2–3 ст (суммарный объём диареи до 1000–1500 мл/сутки). С целью верификации диагноза проведена колоноскопия с биопсией слизистой толстой кишки, при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании отмечено преобладание изменений, характерных для вирусного (цитомегаловирусного) поражения.

После верификации диагноза была начата терапия ганцикловиром 10 мг/кг/сутки в сочетании с внутривенным иммуноглобулином (суммарно 2,0 грамма/кг). Через 8 суток от начала терапии ганцикловиром отмечено постепенное нарастание лактатемии, вплоть до развития тяжёлого лактоацидоза к 14 суткам. Попытки симптоматической терапии и коррекции лактатацидоза путём введения гидрокарбоната натрия были неэффективны.

По данным МСКТ-ангиографии брюшной полости убедительных рентгенологических признаков ишемического колита не выявлено (в том числе в рамках течения цитомегаловирусного васкулита мезентериальных сосудов). Альтернативные причины лактатацидоза (системная гипотензия, периферическая гипоперфузия, печёночная, почечная недостаточность, инфаркт кишечника) также были исключены.

Принимая во внимание хронологическое развитие лактатацидоза с началом терапии ганцикловиром, а также вероятный дефицит тиамина на фоне нарушений нутритивного статуса, в качестве основных этиологических факторов гиперлактаемии рассматривались лекарственная токсичность ганцикловира, либо дефицит тиамина. Оба этих

фактора могли вызвать нарушение функционирования митохондриальной дыхательной цепи, что повлекло за собой активацию молочнокислого гликолиза и ингибирование глюконеогенеза. Начата терапия тиамином 300 мг/сутки и уже спустя 12 часов была отмечена нормализация уровня лактата и остальных показателей, характеризующих кислотно-щелочное равновесие (pH, BE, HCO₃⁻). В последующем терапия ганцикловиром была продолжена на фоне продолжающегося введения тиамина 300 мг/сутки ежедневно, на фоне чего лактатацидоз не рецидивировал. К 36 суткам достигнуто полное разрешение клиники цитомегаловирусного колита.

Динамика лабораторных показателей продемонстрирована на рисунке 1.

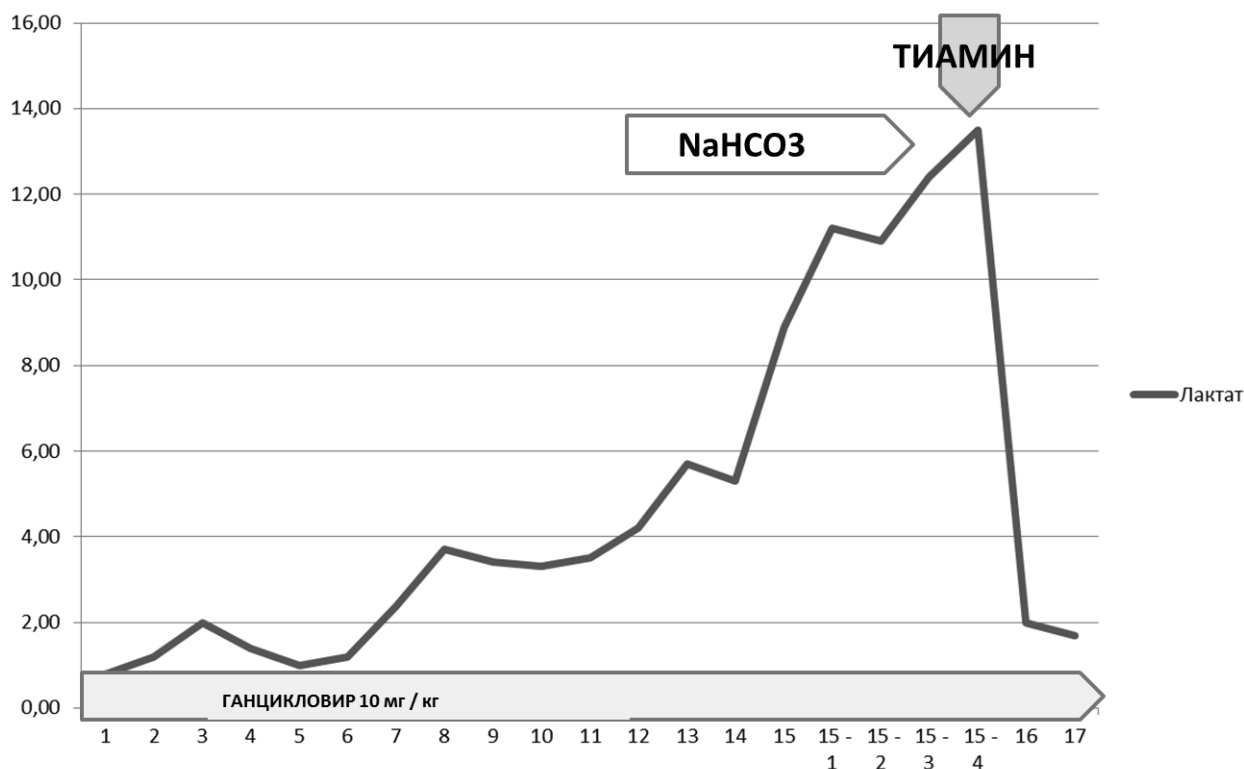


Рисунок 1. Динамика уровня лактата на фоне терапии ганцикловиром.

Заключение. Пациенты онкогематологического профиля представляют собой уникальную когорту больных, что обусловлено как особенностями течения основной патологии, так и спецификой проводимой терапии и её осложнений.

Одним из универсальных маркеров метаболизма, отражающих тяжесть состояния пациента, является уровень сывороточного лактата. В настоящее время измерение дан-

ного показателя является общепринятым диагностическим тестом в медицине критических состояний. Однако, несмотря на известные ещё с 60-х годов два основных типа лактатацидоза, принципы патогенетической терапии данных патологических состояний у больных со злокачественными заболеваниями системы крови не до конца разработаны.

Учитывая полиэтиологичность лактатацидоза у этой группы больных (гипоперфузия

на фоне септического шока; гиперпродукция лактата опухолями и нарушение его клиренса на фоне специфической инфильтрации паренхимы органов, лекарственно-индуцированный лактатацидоз, ятрогенные причины гиперлактатемии на фоне несбалансированного парентерального питания и т.д.), тактика ведения должна основываться на результатах дифференциальной диагностики лактатацидоза. Только при установлении истинных причин гиперлактатемии становится возможной адекватная патогенетическая тактика ведения выявляемых метаболических нарушений. В противном случае, «однобокая» трактовка лактата, как исключительно маркера периферической гипоперфузии на фоне инфекционного процесса, может привести к необоснованным интенсивным мероприятиям, которые могут ухудшить состояние больного. Дополнительная оценка маркеров гипоперфузии (венозно-артериальная разница парциального напряжения углекислого газа, дыхательный фактор, центральная венозная сатурация) способна облегчить проведение дифференциальной диагностики типа лактатацидоза.

Регулярный мониторинг лактата должен входить в стандарты оказания медицинской помощи пациентам онкогематологического профиля и широко применяться в условиях рутинной клинической практики. В настоящее время могут быть выделены следующие группы пациентов, нуждающихся в регулярной оценке кислотно-щелочного равновесия:

1. Пациенты с острыми лейкозами и агрессивными лимфомами с момента верификации диагноза и во время проведения противоопухолевой терапии;
2. Все больные, независимо от нозологии, в случае развития тяжёлого инфекционного процесса (сепсис, септический шок);
3. Пациенты с факторами риска развития лекарственно-опосредованного лактатацидоза;
4. Больные с нарушением выработки эндогенного витамина В1 на фоне специфической/постцитостатической энтеропатии; а также получающие полное парентеральное питание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кишкун А. А. Организационные аспекты лабораторной диагностики неотложных состояний // Клинич. лаб. диагностика. — 2012. — № 1. — С. 19–27.
2. Andersen L. W., Mackenhauer J., Roberts J. C., Berg K. M., Cocchi M. N., Donnino M. W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels // Mayo Clin Proc. — 2013. — V. 88. — P. 1127–1140.
3. Arenas-Pinto A., Grant A. D., Edwards S., Weller I. V. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases // Sex Transm Infect. — 2003. — Vol. Aug 79(4). — P. 340–343.
4. Bakker J., Gris P., Coffernils M., Kahn R. J., Vincent J. L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock // Am J Surg. — 1996. — Vol. 171(2). — P. 221–226.
5. Bhat, Sundeep R. et al. Lactate Clearance Predicts Survival Among Patients in the Emergency Department with Severe Sepsis // Western journal of emergency medicine. — 2015. — Vol. 16, № 7. — P. 1118–1126.
6. Bonuccelli G., Tsigas A., Whitaker-Menezes D., Pavlides S., Pestell R. G., Chiavarina B., Frank P. G., Flomenberg N., Howell A., Martinez-Outschoorn U. E., Sotgia F., Lisanti M. P. Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism // Cell Cycle. — 2010 — Vol. 9. — P. 3506–3514.
7. Broder G., Weil M. H. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients // Science. — 1964. — Vol. 143(3613). — P. 457–459.
8. Chan F. H., Carl D., Lyckholm L. J. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. // Case Rep Med — 2009. — Vol. 2009:1. P. 6.
9. Cho Y. P., Kim K., Han M. S., Jang H. J., Kim J. S., Kim Y. H., Lee S. G. Severe lactic acidosis and thiamine deficiency during total parenteral nutrition — case report // Hepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51(55). — P. 253–255.
10. Cuhaci B., Lee J., Ahmed Z., Forsythe S. M. and G. A. Schmidt. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis // Chest. — 2000. — V. 118. — N. 3. — P. 882–884.
11. Doherty J. R., Cleveland J. L. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics // J Clin Invest. — 2013. — Vol. 123. — P. 3685–3692.

12. Elbadri A. A., Alshaari A. A., Sherif D. S. A perspective on Serum Lactic acid, Lactic Acidosis in a Critical Care Unit // International Journal of BioMedicine.— 2013.— Vol. 3.— P. 129–131.
13. Forsythe S. M. and Schmidt G. A. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis // Chest.— 2000.— Vol. 117.— N. 1.— P. 260–267.
14. Friedenberga S., Brandoff D. E., Schiffman F. J. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review // Medicine.— 2007.— Vol. 86:225. P. 32.
15. Gillies R. J., Gatenby R. A. Adaptive landscapes and emergent phenotypes: why do cancers have high glycolysis? // J Bioenerg Biomembr.— 2007.— Vol. 39.— P. 251–257.
16. de Groot R., Sprenger R. A., Imholz A. L., Gerding M. N. Type B lactic acidosis in solid malignancies // Neth J Med.— 2011.— Vol. 69.— P. 120–123.
17. Halperin M. L., Cheema-Dhadli S., Halperin F. A. and Kamel K. S. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a poor cardiac output // Nephron.— 1994 — Vol. 66.— N. 3.— P. 258–261.
18. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: The next generation // Cell.— 2011.— Vol. 144.— P. 646–74
19. Herraiz M., Beraza N., Solano A., Sangro B., Montoya J., Qian C. et al. Liver failure caused by herpes simplex virus thymidine kinase plus ganciclovir therapy is associated with mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion // Hum Gene Ther.— 2003.— Vol. 14.— P. 463–4672.
20. Jones A. E., Shapiro N. I. et al. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy A Randomized Clinical Trial // JAMA.— 2010.— Vol. 303(8).— P. 739–746.
21. Kraut J. A., Madias N. E. Lactic Acidosis // N Engl J Med.— 2014.— Vol. 371.— P. 2309–2319.
22. Mathieu D., Neviere R., Billard V., Fleyfel M., and Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study // Critical Care Medicine.— 1991 — Vol. 19.— N. 11.— P. 1352–1356.
23. McCarter F. D., Nierman S. R. et al. Role of skeletal muscle Na⁺-K⁺ ATPase activity in increased lactate production in sub-acute sepsis // Life Sci.— 2002.— Vol. 8;70(16).— P. 1875–1888.
24. Nguyen H. B., Rivers E. P. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock // Crit Care Med.— 2004.— Vol. 32, N8.— P. 1637–1642.
25. Peretz D. I., McGregor M., Dossetor J. B. Lactic acidosis: A Clinically Significant Aspect of Shock // Can Med Assoc J.— 1964.— Vol. 90, N11.— P. 673–675.
26. Puskarich M. A., Trzeciak S., Shapiro N. I. et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock // Chest.— 2012.— Vol. 143, N6.— P. 1548–1553.
27. Sillos E. M., Shenep J. L. et al. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature // Cancer.— 2001 — Vol. 92, N9.— P. 2237–2246.
28. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA.— 2016.— Vol. 315, N8.— P. 801–10.
29. Singer P., Berger M. M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A. et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Intensive care // Clin Nutr. 2009.— Vol. 28.— P. 387–400.
30. Spriggs D. R., Stopa E., Mayer R. J., Schoene W., Kufe D. W. Fludarabine phosphate (NSC312878) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study // Cancer Res.— 1986.— Vol. 46, N11.— P. 5953–8.
31. Van der Eb M. M., Geutskens S. B., van Kuilenburg A. B., van Lenthe H., van Dierendonck J. H., Kuppen P. J. et al. Ganciclovir nucleotides accumulate in mitochondria of rat liver cells expressing the herpes simplex virus thymidine kinase gene // J Gene Med.— 2003.— Vol. 5.— P. 1018–1027.
32. Warburg O. On the origin of cancer cells // Science.— 1956.— Vol. 123.— P. 309–314.
33. Wittebole X., Morelle J. and Hantson P. Fatal lactic acidosis possibly related to ganciclovir therapy in a renal transplant patient // Indian J Crit Care Med.— 2015.— Vol. 9, N3.— P. 177–179.
34. Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., Ji B., Luo Y., Hu X. Beyond Warburg effect — dual metabolic nature of cancer cells // Sci Rep.— 2014.— V. 4: 4927 — P. 1–12.
35. Yun S., Walker C. N., Vincelette N. D., Anwer F. Acute renal failure and type B lactic acidosis as first manifestation of extranodal T-cell lymphoblastic lymphoma // BMJ Case Rep.— 2014.— V. 9.— P. 1–4.

Михайлов Е. С.¹, Осипов Ю. С.¹, Салогуб Г. Н.¹, Чечеткин А. В.², Бессмельцев С. С.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Mikhailov E.¹, Osipov Y.¹, Salogub G.¹, Chechetkin A.², Bessmeltsev S.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg.

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg.

THE IMPACT OF RESPIRATORY COMORBIDITY ON OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Резюме. Предполагается, что риск развития инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой (ММ) в сочетании с бронхолегочной патологией (БЛП) повышен, но результаты лечения в этой группе изучены недостаточно. Для оценки влияния БЛП на исход у больных ММ проанализированы данные 156 пациентов с впервые выявленным заболеванием. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия БЛП. Клинически значимыми считались заболевания дыхательной системы, требующие медикаментозной терапии или амбулаторного наблюдения.

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 43 месяца у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с 86 месяцами у пациентов контрольной группы. Частота бактериальных осложнений в первой группе была в 3,9 раз больше, а основной причиной смерти в ней являлись инфекционные осложнения.

Таким образом, показано, что наличие БЛП отражается на результатах терапии пациентов с ММ, прежде всего, за счёт увеличения риска вторичных бактериальных инфекций. Требуется дополнительные исследования для разработки улучшенной стратегии противомикробной профилактики в данной группе.

Ключевые слова: множественная миелома, коморбидность, ХОБЛ, общая выживаемость, инфекционные осложнения.

Abstract. Multiple myeloma (MM) and respiratory diseases are considered as independent risk factors of infectious complications. Treatment outcomes of patients with MM and respiratory comorbidity are not defined yet. The study included 156 patients with newly diagnosed MM. Respiratory comorbidity was considered clinically significant only in cases requiring treatment or outpatient monitoring. Overall survival was significantly lower in group of patients with respiratory comorbidity compared to group without chronic respiratory diseases (43 vs 86 months, $p < 0,05$). Rate of infectious complications in respiratory comorbidity group was 3.9-fold higher. The main cause of death in this group turned out to be bacterial infections of lower respiratory tract. Thus, respiratory pathology has essential influence on overall survival and frequency of infectious complications in patients with MM. New strategies of antimicrobial prophylaxis need to be defined for this cohort.

Keywords: multiple myeloma, comorbidity, COPD, overall survival, infectious complications.

Введение. Множественная миелома (ММ) является вторым по частоте встречаемости онкогематологическим заболеванием. Подавляющее число пациентов имеют средний возраст 69 лет [1, 7]. Основным методом лечения является полихимиотерапия с использованием современных таргетных препаратов.

Не вызывает сомнений, что ММ сопровождается иммунопарезом, характеризующимся патологией гуморального иммунитета и ассоциирующимся с повышенным риском инфекционных осложнений [3, 4, 12]. Проведение современной специфической терапии ММ за счёт дополнительной иммуносупрессии также приводит к увеличению риска инфекций (нейтропения, лимфопения со снижением CD4+ клеток) [8]. Это тем более важно учитывать для пациентов старшего возраста в условиях гематологического стационара в связи с высокой частотой внутрибольнич-

ной инфекции, ассоциированной с полирезистентными штаммами микроорганизмов. В этих условиях заболевания нижних дыхательных путей становятся клинически значимым фоном и могут играть роль в развитии тяжёлых бактериальных инфекций.

С целью изучения влияния сопутствующей бронхолегочной патологии (БЛП) на результаты терапии ММ нами проведена оценка общей выживаемости, а также частоты и характера инфекционных осложнений у пациентов с ММ в период индукции ремиссии.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование были включены 156 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

Медиана возраста составила 62 года (38–83), мужчины представляли 38,5 %. Основные демографические и лабораторные данные представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Демографические данные и характеристика основного заболевания

| Параметр | Всего пациентов (% от всех) |
|---------------------|-----------------------------|
| Всего пациентов | 156 |
| Мужчины | 60 (38,5%) |
| Женщины | 96 (61,5%) |
| Медиана возраста | 62 (38–83) |
| Стадия Durie-Salmon | |
| 1A | 4 (2,6%) |
| 2A | 36 (23,1%) |
| 2B | 3 (1,9%) |
| 3A | 90 (57,7%) |
| 3B | 23 (14,7%) |
| Стадия ISS | |
| 1 | 17 (10,9%) |
| 2 | 20 (12,8%) |
| 3 | 34 (21,8%) |
| Нет данных | 85 (54,5%) |
| Вид иммуноглобулина | |
| A kappa | 15 (9,6%) |
| A lambda | 18 (11,5%) |
| Kappa | 20 (12,8%) |
| Lambda | 12 (7,7%) |
| G kappa | 57 (36,5%) |
| G lambda | 25 (16,0%) |
| Низкосекретирующая | 9 (5,8%) |

125 пациентов (84,0 %) в первой линии получили бортезомиб-содержащие режимы, остальным была проведена терапия VAD и МР (16,0 % больных), 57 пациентам (36,5 %) в первой линии была выполнена аутологич-

ная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (*рисунок 1*). Анализ результатов лечения в зависимости от выбранной терапии не проводился.

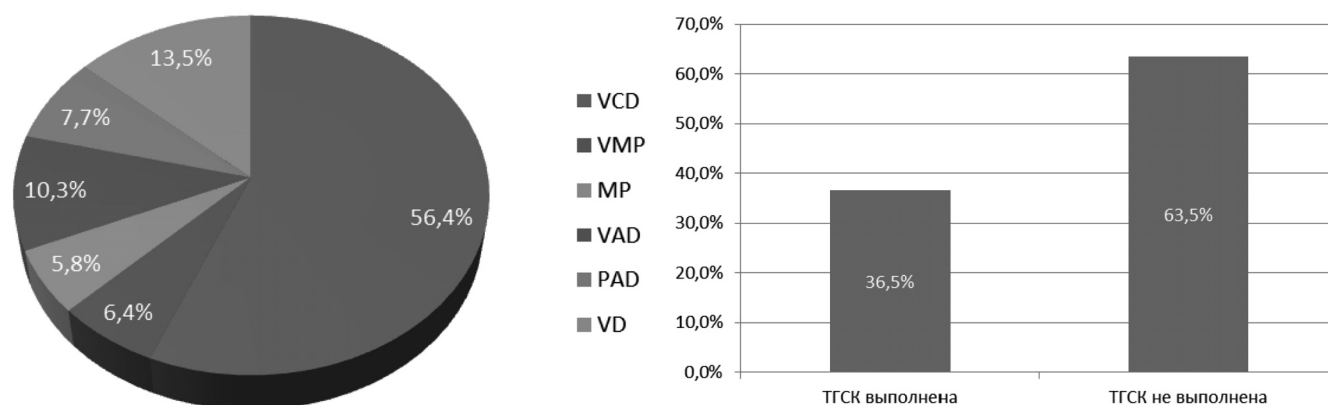


Рисунок 1. Использованные режимы химиотерапии 1-й линии.

Примечание. VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон. PAD — бортезомиб, доксорубин, дексаметазон. VD — бортезомиб, дексаметазон. MP — мелфалан, преднизолон. VAD — винкристин, доксорубин, дексаметазон. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2/контрольная) БЛП. Клинически значимыми считались заболевания дыхательной системы, требующие медикаментозной терапии или амбулаторного наблюдения. Всем больным первой группы проводилось обследование БЛП, включающее спирографию, компьютерную томографию или рентгенографию органов грудной клетки, при необходимости бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа.

Медиана времени наблюдения составила 42,0 месяца (от 1 до 120 месяцев). В ходе настоящего исследования не оценивалась выживаемость в зависимости от факторов, связанных с болезнью (стадия, вид иммуноглобулина, вовлечение органов-мишеней), также не проводился анализ беспрогрессивной выживаемости.

В структуре летальности причиной смерти было принято считать заболевание, непосредственно приведшее к летальному исходу. Анализ дожития проводился в программе IBM SPSS Statistics 21 версия на основании построения кривых Каплана-Мейера. Проверка нулевой гипотезы осуществлялась тестом log rank (Mantell-Cox).

Результаты. Респираторная патология любой степени была зарегистрирована у 31

(19,9 %) из 156 пациентов, включённых в исследование. Клинически значимая сопутствующая патология дыхательной системы выявлена у 19 (12,2 %) пациентов и была представлена неконтролируемой бронхиальной астмой у 4 (2,6 %) больных, хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) у 11 (7,1 %), рецидивирующей ТЭЛА с формированием хронического лёгочного сердца у 2 (1,3 %), туберкулёзом в неактивной форме у 1 (0,6 %) и сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ у 1 (0,6 %).

Во время проведения индукционной терапии инфекционные осложнения второй и более степени (по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03) зарегистрированы у 13 (68,4 %) и 24 (17,5 %) человек в исследуемой и контрольной группе, соответственно.

В исследуемой группе (группа 1) преобладали инфекции респираторного тракта: одинаково часто встречались как пневмонии, так и другие инфекции нижних дыхательных путей (тяжёлое обострение ХОБЛ, гнойный эндобронхит) — по 6 человек (31,6 %). В контрольной группе респираторные инфекции встречались достоверно реже. Частота пневмоний составила 2,9 %, инфекций нижних дыхательных путей — 5,8 % (таблица 2).

Таблица 2

Количество инфекционных осложнений в ходе 1-й линии терапии

| | Группа 1 | Группа 2 |
|---|----------------|-----------------|
| Пневмония | 6 (31,6 %) | 4 (2,9 %) |
| Инфекция нижних дыхательных путей (кроме пневмонии) | 6 (31,6 %) | 8 (5,8 %) |
| Сепсис | 1 (5,3 %) | 3 (2,2 %) |
| Инфекция мягких тканей | 0 | 1 (0,7 %) |
| Инфекция придаточных пазух носа | 0 | 1 (0,7 %) |
| Инфекция мочевыводящих путей | 0 | 7 (5,1 %) |
| Всего | 13/19 (68,4 %) | 24/137 (17,5 %) |

В группе 1 чаще встречались респираторные инфекции нижних дыхательных путей (31,6 % против 5,8 %) и пневмонии (31,6 против 2,9 %) и не отмечено случаев инфекции

мягких тканей, придаточных пазух носа и инфекций мочевыводящих путей. Отдельная характеристика пациентов из группы 1 представлена в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика пациентов, имевших клинически значимую респираторную патологию

| № | Респираторная патология | Инфекционные осложнения | Причина смерти | Продолжительность заболевания, мес. |
|----|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------|
| 1 | БА | Нет | Прогрессия | 96 |
| 2 | ХОБЛ | Пневмония | Прогрессия | 4 |
| 3 | ХОБЛ | Нет | | 120 |
| 4 | ТЭЛА и ХЛС | Пневмония | | 53 |
| 5 | ХОБЛ | Инфекция НДП | Инфекция | 59 |
| 6 | Туберкулёз | Нет | | 57 |
| 7 | БА/ХОБЛ | Пневмония | Инфекция | 1 |
| 8 | ХОБЛ | Сепсис | Инфекция | 7 |
| 9 | ХОБЛ | Пневмония | Инфекция | 2 |
| 10 | БА | Инфекция НДП | Прогрессия | 36 |
| 11 | ХОБЛ | Нет | | 73 |
| 12 | ТЭЛА и ХЛС | Пневмония | Инфекция | 5 |
| 13 | ХОБЛ | Пневмония | Прогрессия | 43 |
| 14 | ХОБЛ | Нет | ССО | 17 |
| 15 | ХОБЛ | Инфекция НДП | Инфекция | 26 |
| 16 | ХОБЛ | Инфекция НДП | | 33 |
| 17 | БА | Нет | | 15 |
| 18 | БА | Инфекция НДП | | 9 |
| 19 | ХОБЛ | Инфекция НДП | | 29 |

Примечание. БА — бронхиальная астма. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких. ХЛС — хроническое лёгочное сердце. НДП — нижние дыхательные пути.

Смертность в исследуемой группе была обусловлена, главным образом, развитием тяжёлых инфекционных осложнений (54,5 %), а не прогрессированием основного заболевания (36,4 %). Причинами смерти пациентов с крайне низкой общей выживаемостью

(таблица 3, № 7 и № 9) являлись двусторонние пневмонии, резистентные к проводимой антимикробной терапии.

Медиана ОВ в исследуемой и контрольной группе составила 43 и 86 месяцев, соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 2).

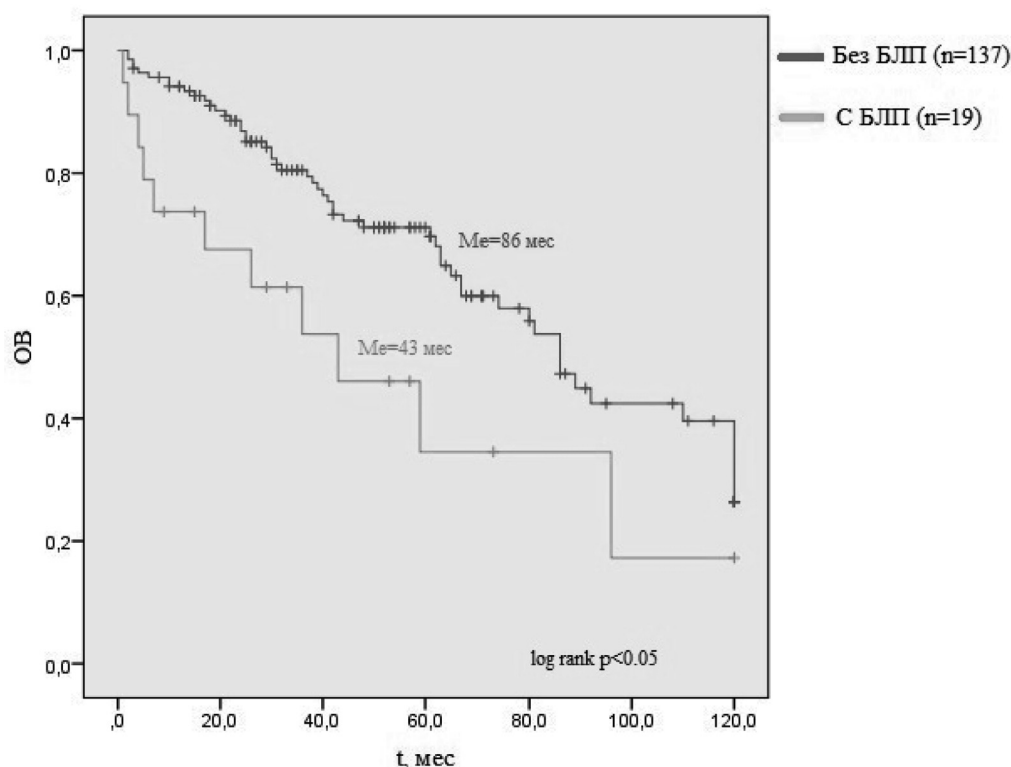


Рисунок 2. Графики Каплан-Мейер ОБ
в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей БЛП.

Обсуждение. На общую выживаемость пациентов с ММ влияет множество факторов, одним из которых является сопутствующая патология [7, 10]. По данным Датского популяционного исследования, инфекционные осложнения любой степени тяжести встречаются у 45 % пациентов в течение первых 6 месяцев лечения множественной миеломы, что диктует необходимость профилактического использования антибактериальных, антипневмоцистных и противовирусных препаратов.

Kleber et al. [10] в 2011 году показали, что наличие респираторной патологии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при ММ. Основываясь на полученных результатах, авторами был создан новый индекс коморбидности (Freiburg comorbidity index), с обязательным включением лёгочной патологии как фактора риска аддитивной летальности.

В ходе настоящего исследования было показано, что общая частота инфекционных осложнений 2 и более степени составила 23,7 %, в то время как в группе пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией этот показатель был значительно выше и соста-

вил 68,4 % (13 из 19 пациентов). В 92,3 % случаев они были представлены респираторными инфекциями без увеличения частоты инфекций других локализаций.

В группе ММ в сочетании с хронической БЛП результаты исследования показали достоверно меньшие показатели общей выживаемости по сравнению с контрольной группой (43 и 86 месяцев соответственно, $p < 0,05$). Основной причиной смерти у этих пациентов явились внутрибольничные бактериальные инфекции, резистентные к проводимой антибактериальной терапии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости рассматривать пациентов с ММ и сопутствующей БЛП как особую группу риска развития тяжёлых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. Уже на этапе верификации диагноза ММ требуется дополнительное обследование бронхолегочной системы, включающее проведение спирографии, компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки. При необходимости, требуется проведение бодиплетизмографии, бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа. Необходимо обращать внимание на обя-

зательное проведение профилактической антибактериальной терапии, направленной на снижение риска инфекций НДП с включением респираторных фторхинолонов [9, 13], т.к. было показано, что применение левофлоксацина в качестве стандартной противомикробной профилактики значительно уменьшает частоту инфекционных осложнений во время проведения лечения.

Заключение. Бронхолегочная патология является дополнительным фактором риска смерти пациентов с множественной миеломой. Сочетание БЛП и ММ значительно увеличивает риски инфекционных осложнений.

До начала программного лечения целесообразна комплексная оценка состояния дыхательной системы (МСКТ органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, при необходимости — бодиплетизмография) для раннего выявления неблагоприятного коморбидного фона.

Необходимы дополнительные исследования для решения вопроса о модификации стандартной противомикробной профилактики у пациентов с сочетанием ММ и заболеваний дыхательной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С. С. Множественная миелома. Руководство для врачей/ Бессмельцев С. С. Абдулкадыров К. М. — М.: МК, 2016—504 с.
2. Войцеховский В. В., Ландышев Ю. С., Григоренко А. А. Особенности диагностики и лечения пневмонии у больных множественной миеломой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2013 — Т. 50 С. 23–29
3. Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии // Онкогематология — 2018. — Т. 13, № 3 — С. 63–75
4. Салогуб Г. Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции (Лекция) // Вестник гематологии — 2014. — Т. 10, № 3 — С. 39–50
5. Alemu A., Richards J., Oaks M. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature // Clin Lymphoma Myeloma Leuk — 2016. — Vol. 16 № 9 — P. 495–502
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 [internet publication]
7. Gregersen H., Vangsted A. J., Abildgaard N. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study // Cancer Med — 2017 — Vol. 6, № 7 — P. 1807–1816
8. Hassan Z., Khan A. A., Aggarwal S. Efficacy and tolerability of bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma // South Asian J Cancer — 2018. — Vol. 7, № 1 — P. 58–60
9. Jung S. H., Kang S. J., Jang H. C. Effect of levofloxacin prophylaxis for prevention of severe infections in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing regimens // Int J Hematol — 2014. — Vol. 100, № 5 — P. 473–477
10. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // Blood Cancer J — 2011. — Vol. 1, № 9 — e35
11. Pei Hsu, Ting-Wei Lin, Jyh-Pyng Gau. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma // Medicine (Baltimore) — 2015. — Vol. 94, № 50 — e2305.
12. Sørrig R., Klausen T. W., Salomo M. Risk factors for infections in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A Danish retrospective nationwide cohort study // Eur J Haematol — 2019 — Vol. 102, № 2 — P. 182–190
13. Stella Bowcock, Planche T., Iqbal G. Levofloxacin prophylaxis in newly diagnosed myeloma reduces febrile episodes and death without increasing healthcare associated infections: results from the teamm trial // EHA Learning Center — 2018
14. Valković T., Gačić V., Ivandić J. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors // Turk J Haematol — 2015. — Vol. 32, № 3 — P. 234–42
15. Westerik J. A., Metting E. I., van Boven J. F. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD // Respir Res — 2017. — Vol. 18, № 31 — P. 1–17

Сахин В. Т.¹, Крюков Е. В.², Рукавицын О. А.²

¹ ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» МО РФ, ул. Маштакова д. 4, Московская область, г. Подольск, Российская Федерация, 142110

² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко» МО РФ, госпитальная площадь д. 3, г. Москва, Российская Федерация, 105229

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Sakhin V. T.¹, Kryukov E. V.², Rukavitsyn O. A.²

¹ 1586 military hospital of the Ministry of Defense of Russia, Podolsk Russian Federation

² Main Military Hospital n.a. N. Burdenko

THE SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN 6 IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS AND THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC CORRECTION

Резюме. В статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось значение и механизм действия интерлейкина 6 на развитие анемии у больных злокачественными опухолями. Показано, что интерлейкин 6 стимулирует экспрессию регулятора обмена железа, белка гепцидина, с последующей индукцией преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3. Приведены результаты исследований, в которых установлено, что интерлейкин 6 стимулирует рост опухоли посредством ингибирования апоптоза и индуцирования ангиогенеза опухоли, а также участвует в развитии и прогрессировании раковой кахексии и активирует синтез белков острой фазы. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых показана возможность применения антител к рецептору интерлейкина 6 с целью коррекции анемии, вызванной злокачественной опухолью. Установлено, что назначение антител к рецептору интерлейкина 6 у больных раком и анемией способствует увеличению уровня гемоглобина, эритроцитов, а также уменьшению симптомов основного заболевания. Схожий эффект продемонстрирован после применения этой группы препаратов у пациентов с раковой кахексией. Представлены собственные результаты сравнительного анализа концентрации интерлейкина 6 у пациентов со злокачественными опухолями с анемией и без неё. У пациентов с анемией установлено более высокое содержание интерлейкина 6 ($p < 0,05$). Представлены результаты корреляционного анализа между

Abstract. The article presents the results of experimental and clinical studies in which the significance and mechanism of the action of interleukin 6 on the development of anemia in patients with malignant tumors was studied. Interleukin 6 has been shown to stimulate the expression of the iron metabolism regulator, hepcidin protein by binding and subsequent activation of the signal converter and transcriptional activator 3. Results of studies show that interleukin 6 stimulates tumor growth by inhibiting apoptosis and inducing angiogenesis of the tumor in the development and progression of cancer cachexia, and induces the synthesis of acute phase proteins. The results of experimental and clinical studies in which the possibility of using anti-IL-6 receptor antibody for the purpose of correcting anemia caused by a malignant tumor is shown. It has been established that the appointment of anti-IL-6 receptor antibody in patients with cancer and anemia contributes to an increase in the level of hemoglobin, erythrocytes, as well as a decrease in the symptoms of the underlying disease. A similar effect was demonstrated after the use of this group of drugs in patients with cancer cachexia. Presented are the results of a comparative analysis of the concentration of interleukin 6 in cancer patients with anemia and without it. In patients with anemia, a higher interleukin-6 content was established ($p < 0.05$). The results of the correlation analysis between the level of interleukin 6 and hemogram parameters are presented. For this cytokine, relationships with levels of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, and leukocytes have been revealed. Based on the results of the review and own research, the im-

уровнем интерлейкина 6 и показателями гемограммы. Выявлены взаимосвязи с уровнями эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов. Таким образом, по результатам собственных и литературных данных, установлено важное значение интерлейкина 6 для развития не только анемии, но и раковой кахексии, роста опухоли. Продемонстрирована возможность коррекции анемии антителами к рецептору интерлейкина 6. Предложена рабочая версия классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущего патогенетического фактора.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, раковая кахексия, анемия, обмен железа, гепцидин, провоспалительные цитокины, интерлейкин 6, антитела к рецептору интерлейкина 6.

Анемия у больных со злокачественными новообразованиями и роль интерлейкина 6 в её патогенезе

Помимо инфекционных осложнений [1] у значительного числа пациентов с солидными злокачественными опухолями на момент первичной диагностики, а также в ходе проведения химиотерапии диагностируется анемия, которая ухудшает качество жизни и ассоциируется с более слабым ответом на проводимое лечение и неблагоприятным прогнозом [2, 3]. Значительное количество больных раком нуждаются в коррекции анемии [4]. Важнейшим компонентом гема и, следовательно, гемоглобина является железо. Для созревания эритроцитов необходима своевременная доставка железа в эритроидные клетки-предшественники. Синтезируемый печенью гормон гепцидин является основным циркулирующим в крови регулятором всасывания железа и распределения его в тканях [5]. Гепцидин контролирует основные пути поступления железа в плазму, вызывая деградацию белка ферропортина, транспортёра железа в энтероцитах, утилизацию железа макрофагами и стимуляцию высвобождения железа, хранящегося в гепатоцитах [5]. Секреция гепцидина регулируется запасами железа, уровнем оксигенации и воспалительными сигналами. Ключевым фактором, стимулирующим производство гепцидина, является интерлейкин 6 (ИЛ-6). ИЛ-6

portance of interleukin 6 in the development of not only anemia, but also cancer cachexia, tumor growth has been established. The possibility of correction of anemia by anti-IL-6 receptor antibody has been demonstrated. A working version of the classification of anemia of chronic diseases based on the leading pathogenetic factor has been proposed.

Key words: malignant neoplasms, cancer cachexia, anemia, iron metabolism, hepcidin, proinflammatory cytokines, interleukin 6, anti-IL-6 receptor antibody.

стимулирует экспрессию гепцидина посредством связывания и последующей активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) [6]. В исследованиях на свежесыведенной клеточной культуре гепатоцитов и в клетках гепатомы HepG2 показано, что ИЛ-6 увеличивает экспрессию матричной РНК гепцидина [7]. У мышей с иммунодефицитом и привитой гепцидин-продуцирующей опухолью показано развитие тяжёлой анемии. Несмотря на богатую железом диету, у этой линии мышей в сравнении с мышами без гепцидин-продуцирующей опухоли отмечалась более низкая концентрация сывороточного железа и более высокая концентрация железа в гепатоцитах [8].

Влияние ИЛ-6 на развитие и прогрессирование опухоли

Длительное время обсуждается взаимосвязь между воспалением и канцерогенезом, при этом появляется все больше сообщений о значении ИЛ-6 в онкогенезе. Показано что ИЛ-6 синтезируется опухоль-ассоциированными макрофагами и способствует прогрессированию роста опухоли. Опухоль-ассоциированные макрофаги являются основным вспомогательным компонентом злокачественной опухоли и обладают множеством функций, которые облегчают её рост. Наличие большого числа этих клеток ассоцииру-

ется с плохим прогнозом у больных раком [9]. ИЛ-6 участвует в дифференцировке супрессорных клеток миелоидного происхождения, которые могут иметь важнейшее значение в воспалительных процессах внутри опухоли [10]. ИЛ-6 стимулирует рост опухоли посредством ингибирования апоптоза и индуцирования ангиогенеза опухоли [11]. Показана дисрегуляция в производстве ИЛ-6 при многих онкологических заболеваниях, которая играет важную роль в пролиферации, миграции и адгезии опухоли [12]. ИЛ-6-JAK-STAT сигнальный путь имеет важное значение при различных видах злокачественных новообразований, в частности, при таких, как рак молочной железы, толстой кишки, лёгких, яичников, предстательной железы и множественная миелома [13]. Показано участие ИЛ-6 в индуцировании злокачественных фенотипов в Notch-3-экспрессирующих стволовых клетках как при раке молочной железы, так и в нормальных молочных железах. In vitro доказан более высокий уровень экспрессии ИЛ-6 в человеческих первичных маммофагах при инвазивном раке молочной железы в сравнении с нормальными молочными железами. В экспериментальных исследованиях установлено, что аутокринно синтезируемый ИЛ-6 способствует росту маммофер и сфероидов, полученных на основе клеточной линии MCF-7, и индуцирует резистентный к гипоксии инвазивный фенотип [14]. В исследовании Kim S. Y. et al, 2013 г. установлено большое значение ИЛ-6-JAK1-STAT3 сигнального пути в преобразовании нераковых стволовых клеток в раковые посредством регуляции экспрессии гена OCT-4, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток [15]. Помимо активности в системном воспалительном ответе установлено значение ИЛ-6 в качестве регулятора метаболизма тканей и индуктора развития раковой кахексии посредством изменения обмена липидов и белков. Эти свойства ИЛ-6 актуальны в связи с тем, что раковая кахексия и её последствия способствуют развитию летального исхода у 30 % больных раком. Повышенная экспрессия ИЛ-6 ассоциируется с ингибированием биосинтеза липидов адипоцитами, мышечной атрофией и усилением катаболизма мышечных белков [16]. Kuroda K. et al в 2007 г. показали непосредственное влияние ИЛ-6 на развитие кахексии у больных со злокаче-

ственными новообразованиями предстательной железы [17]. Из-за малой молекулярной массы ИЛ-6 может быстро диффундировать в клетки и ткани и в большой концентрации находится в микроокружении опухоли. Показана повышенная экспрессия ИЛ-6 в эпителии и строме опухоли почки и низкая экспрессия в окружающей опухоль нормальной ткани [18]. Установлен высокий уровень ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов в микроокружении карциномы поджелудочной железы [19]. ИЛ-6 регулирует остро-фазовый ответ, индуцируя синтез гепатоцитами С-реактивного белка. Показана положительная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и С-реактивного белка у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга, почек, лёгких, прямой и толстой кишки [20]. Таким образом, показано что ИЛ-6, кроме влияния на анемию, способствует росту злокачественной опухоли, развитию кахексии, синтезу белков острой фазы. Все это является основанием для разработки ИЛ-6 таргетной противоопухолевой терапии, направленной на блокирование действия этого цитокина.

Механизм действия интерлейкина-6

Человеческий интерлейкин 6 (ИЛ-6) представляет из себя гликопротеин массой 26 килодальтон (кДа), состоящий из 184 аминокислот. Первоначально идентифицирован в 1986 г. как регулятор дифференцировки В-клеток [21]. Синтезируется многими клетками, включая моноциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, а также некоторыми опухолевыми клетками [22]. Рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6R, CD126) представлен двумя формами, мембраносвязанной и растворимой. Трансмембранный ИЛ-6 R синтезируется в лейкоцитах и гепатоцитах, представляет собой протеин массой 80 кДа, состоящий из ИЛ-6-связывающего участка и короткого цитоплазматического домена. После связывания с ИЛ-6, комплекс ИЛ-6/ИЛ-6R связывается с трансмембранным гликопротеином gp130. Gp130 — это сигнальная субъединица функционального комплекса ИЛ-6R, относящегося к семейству цитокиновых рецепторов I типа [23]. В отличие от ИЛ-6R, gp130 более широко экспрессируется и участвует в передаче

сигнала других цитокинов, таких как ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, кардиотрофин-1 (CTF-1), кардиотрофин-подобный цитокин (CLC), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), онкостатина М, лейкемия-индуцирующего фактора [24]. ИЛ-6 через ИЛ-6R и gp130 активирует тирозинкиназы JAK1, JAK2 и TYK2, что приводит к фосфорилированию преобразователей сигнала и активаторов транскрипции 1 и 3 (STAT1 и STAT3). STAT3 является важным регулятором для ряда антиапоптозных генов, и его активность связана с ростом опухоли, её выживанием, ангиогенезом и метастазированием [25]. STAT3 не является ИЛ-6 специфичным и активируется всеми цитокинами, связанными с gp130 и JAK1/2 [26]. Модуляция и блокирование JAK/STAT3 сигнального пути осуществляется супрессором цитокиновой сигнализации (SOCS) и белком ингибитором, активированного STAT (PINS). Кроме JAK/STAT3, ИЛ-6 активирует RAS-MAPK и PI3K-AKT сигнальные пути, которые также опосредуют его участие в росте и ангиогенезе опухоли [27].

***Результаты лабораторных
и экспериментальных исследований
по изучению ИЛ-6 таргетной терапии
с целью коррекции анемии у пациентов
со злокачественными новообразованиями***

С учётом выявленного плейотропного влияния ИЛ-6 в процессе онкогенеза и развития анемии у больных раком, появляется все больше экспериментальных и клинических исследований, в которых изучается эффективность блокирования действия этого цитокина, то есть таргетной терапии. Перспективной группой препаратов для реализации этих задач являются человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. Mori K. et al. в 2009 г. изучали на мышинной модели анемию, индуцированную путём инъекции опухолевого клона ИЛ-6-продуцирующего человеческого рака лёгкого (LC-06-JCK) [28]. В результате исследования установлено, что у мышей с опухолевым клоном в сравнении с группой контроля увеличивалась концентрация сывороточного ИЛ-6 и уменьшался уровень гемоглобина. После начала лечения крысиными антителами к мышинному рецептору ИЛ-6 (MR-16-1) у особей с опухолевым клоном уровень гемоглобина восстанавливался. В 2016 г. Noguchi-Sasaki

M. et al. в экспериментальном исследовании на мышцах с опухолевым клоном LC-06-JCK и анемией установили, что использование MR-16-1 приводило не только к уменьшению повышенного уровня гепцидина, но и к уменьшению симптомов рака [29]. На здоровых добровольцах показано, что назначение человеческого рекомбинантного ИЛ-6 приводит к увеличению концентрации гепцидина в моче и уменьшению концентрации сывороточного железа [30]. В исследовании у пациентов с болезнью Кастельмана продемонстрировано, что назначение тоцилизумаба, моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6, приводило к быстрому уменьшению сывороточной концентрации гепцидина [31]. В исследовании Song S. N. et al. (2010 г.) проводилось лечение тоцилизумабом пациентов с болезнью Кастельмана, имевших анемию. Установлено, что назначение тоцилизумаба приводило не только к уменьшению концентрации гепцидина, но и к нормализации уровня гемоглобина, сывороточного железа, эритроцитов, ферритина, среднего объёма эритроцитов [32]. Показано влияние тоцилизумаба на коррекцию раковой кахексии, вызванной гиперэкспрессией ИЛ-6 у больных раком лёгкого, а также на их продолжительность жизни [33]. Hirata H. et al. в исследовании 2013 г. на двух пациентах с раковой кахексией продемонстрировали, что назначение тоцилизумаба приводило к улучшению соматического статуса, и увеличению уровня эритроцитов и гемоглобина [34]. Все представленные выше результаты могут указывать на то, что ИЛ-6 и гепцидин могут являться значимыми терапевтическими целями для коррекции анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Результаты этих исследований свидетельствуют о возможности терапевтического воздействия на сигнальные пути ИЛ-6 для коррекции анемии у онкобольных, а также на другие симптомы основного заболевания.

***Результаты исследования уровня ИЛ-6
у пациентов с солидными опухолями
и его взаимосвязь с показателями
гемограммы (результаты
собственных исследований)***

Для исследования значения ИЛ-6 в генезе анемии у пациентов с солидными опухолями нами обследованы 42 пациента. Они разделены на две группы: пациенты с ане-

мией — 24 (19 мужчин, 5 женщин, средний возраст $67,7 \pm 10$ лет), и пациенты без анемии — 18 (15 мужчин, 3 женщины, средний возраст $65,7 \pm 14$ лет). Группа пациентов с анемией представлена следующей патологией: 6 пациентов с раком желудка (4 — IV стадия, 1 — III стадия, 1 — II стадия), 1 — с раком двенадцатиперстной кишки III стадии, 1 — с меланомой кожи IV стадии, 5 — с раком толстой кишки (3 — IV стадия, 2 — III стадия), 4 — с раком молочной железы (2 — IV стадия, 2 — III стадия), 2 — с раком яичников III стадии. Группа пациентов без анемии представлена следующей патологией: 5 — пациентов с раком толстой кишки (3 — III стадия, 2 — II стадия), 4 — с раком желудка (1 — IV стадия, 2 — III стадия, 1 — II стадия), 4 — с раком прямой кишки (3 — III стадия, 1 — II стадия), 2 — без выявленного первичного источника IV стадии, 3 — с раком молочной железы (2 — III стадия, 1 — II стадия). Из 42 пациентов у 31 рак диагностирован впервые, у 7 пациентов верифицирован рецидив онкологического заболевания после комбинированного лечения (хирургическое лечение и полихимиотерапия), у 4 пациентов — рецидив онкологического заболевания после проведенного хирургического лечения.

Всем пациентам определяли в периферической крови концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, и эритроцитарные индексы (MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, HCT — гематокрит). Исследование уровня ИЛ-6 выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (производитель Awareness Technology Inc., США). Для исследуемых показателей рассчитывали среднее (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между изучаемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна — Уитни. Различия считали достоверными при статистической значимости (p) в рассматриваемых выборках менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнялась в программе StatSoft Statistica 10.

Пациенты с анемией в сравнении с пациентами без анемии имели статистически значимо более низкий уровень гемоглобина ($97,1(86-109)$ и $134,4(124-149)$, г/л), эритроцитов ($3,7(3,1-4,4)$ и $4,5(4,1-4,9)$, $\times 10^{12}/л$), HCT ($30,5(27,2-33,6)$ и $38,6(36,1-42,3)$, %) и MCHC ($314,4(295-330)$ и $348(343-355)$, г/л, соответственно). Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, MCV и MCH в исследуемых группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Пациенты с анемией в сравнении с контрольной группой имели более высокий уровень ИЛ-6 ($21,5(1,5-65,2)$ и $3,4(0-9,4)$, пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Между ИЛ-6 и уровнями тромбоцитов, MCV, MCH, MCHC установлены слабые корреляционные связи ($r < 0,3$). В тоже время, для ИЛ-6 показаны отрицательные корреляционные связи умеренной силы с уровнями эритроцитов ($r = -0,58$), гемоглобина ($r = -0,57$), HCT ($r = -0,52$), и прямая корреляционная связь — с уровнем лейкоцитов ($r = 0,42$). Таким образом, по результатам исследования установлено, что у пациентов с анемией отмечается более высокий уровень ИЛ-6 в сравнении с контрольной группой. Наличие корреляционных связей между ИЛ-6 и эритроцитами, гемоглобином, гематокритом также свидетельствует в пользу его участия в патогенезе анемии у этой группы больных.

На основании представленных литературных данных и результатов выполненного исследования нами предлагается рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний (АХЗ) на основании выделения основного патогенетического фактора анемии:

1. АХЗ с преимущественным дефицитом железа
2. АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза
3. АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина

Повышенная концентрация ИЛ-6 у больных со злокачественными новообразованиями и анемией позволяет отнести этот частный случай АХЗ к группе с нарушением регуляторных механизмов эритропоэза.

Заключение. На сегодняшний день получено достаточно доказательств большого значения ИЛ-6 для развития анемии у больных со злокачественными новообразованиями. Также установлено, что этот цитокин способствует росту опухоли и прогрессирова-

нию раковой кахексии. Такое плейотропное участие ИЛ-6 в онкогенезе обуславливает поиск возможностей терапевтической блокады его сигнального пути. Появляется все больше экспериментальных и клинических исследований, в которых исследуется возможность применения антител к рецептору ИЛ-6 с целью коррекции анемии у этой группы больных и устранения других эффектов этого

цитокина. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Предлагаемая классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению АХЗ. Требуются дальнейшие исследования как для уточнения патогенеза и классификации АХЗ, так и для повышения эффективности её терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков Е. В., Поп В. П., Рукавицын О. А. Хроническая инфекция, вызванная вирусами гепатитов С и В. В кн.: Гематология: национальное руководство. Под ред. О. А. Рукавицына. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2017. С. 596–604.
2. Гематология: национальное руководство. Под ред. О. А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–149.
3. Стуклов Н. И., Митченкова А. А. Анемия и дефицит железа. Глобальные проблемы и алгоритмы решений, 2018; Терапия, № 6 (24). С. 147–155.
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2293–306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019.
5. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1823:1434–1443. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
6. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204–9. doi:10.1182/blood-2006-06-027631.
7. Fein E, Merle U, Ehehalt R, et al. Regulation of hepcidin in HepG2 and RINm5F cells. *Peptides*. 2007;28(5):951–7. doi:10.1016/j.peptides.2007.01.016.
8. Rivera S, Liu L, Nemeth E, et al. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. 2005;105(4):1797–802. doi:10.1182/blood-2004-08-3375.
9. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:71–78. doi: 10.1038/nrc1256.
10. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9:162–174. doi: 10.1038/nri2506.
11. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2008;14:109–119. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
12. Santer FR, Malinowska K, Culig Z, et al. Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration, adhesion and maspin expression in human prostate cancer cells. *Endocrine-related Cancer*. 2010;17:241–253. doi: 10.1677/ERC-09-0200.
13. Grivennikov S, Karin M. Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis? *Cancer Cell*. 2008;13:7–9. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.020.
14. Sansone P, Storci G, Tavoroli S, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(12):3988–4002. doi: 10.1172/JCI32533.
15. Kim SY, Kang JW, Song X, et al. Role of the IL-6–JAK1–STAT3–Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells. *Cell Signal*. 2013;25(4):961–969. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.01.007.
16. Barton BE. IL-6-like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation. *Immunologic Research*. 2001;23:41–58. doi: 10.1385/IR:23:1:41.
17. Kuroda K, Nakashima J, Kanao K, et al. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007;69:113–117. doi: 10.1016/j.urology.2006.09.039.
18. Cardillo MR, Ippoliti F. Interleukin-6, interleukin-10 and heat shock protein-90 expression in renal epithelial neoplasias and surrounding normal-appearing renal parenchyma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007;20:37–46. doi: 10.1177/039463200702000105.
19. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2006;55:684–698. doi: 10.1007/s00262-005-0047-0.

20. Miki C, Konishi N, Ojima E, et al. C-reactive protein as a prognostic variable that reflects uncontrolled up-regulation of the IL-1-IL-6 network system in colorectal carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49:970–976.
21. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(Suppl. 2): S2. doi: 10.1186/ar1916.
22. Lotz M. Interleukin-6: a comprehensive review. *Cancer Treatment and Research*. 1995;80: 209–233.
23. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science*. 1992;258:593–597.
24. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal*. 2003;374:1–20. doi: 10.1042/BJ20030407.
25. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(11):798–809. doi: 10.1038/nrc2734.
26. Akira S. IL-6-regulated transcription factors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1997;29(12):1401–1418.
27. Ara T, Declerck YA. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. *European Journal of Cancer*. 2010;46(7):1223–1231. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.026.
28. Mori K, Fujimoto-Ouchi K, Onuma E, et al. Novel models of cancer-related anemia in mice inoculated with IL-6-producing tumor cells. *Biomedical Research*. 2009;30(1):47–51.
29. Noguchi-Sasaki M, Sasaki Y, Shimonaka Y, et al. Treatment with anti-IL-6 receptor antibody prevented increase in serum hepcidin levels and improved anemia in mice inoculated with IL-6-producing lung carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2016;16:270. doi: 10.1186/s12885-016-2305-2.
30. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–6. doi:10.1172/jci20945.
31. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica*. 2007;92(6):857–8.
32. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010;116(18):3627–34. doi:10.1182/blood-2010-03-271791.
33. Ando K, Takahashi F, Motojima S, et al. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(6): e69–72. doi:10.1200/jco.2012.44.2020.
34. Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T, et al. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2): e9–13. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.01.009.

**Погодина Н. А., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И., Балашова В. А.,
Шилова Е. Р., Бессмельцев С. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНХИМЫ
И СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

**Pogodina N. A., Semenova N. Yu., Rugal V. I., Balashova V. A.,
Shilova E. R., Bessmeltsev S. S.**

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, Russian Federation

**BIOLOGICAL FEATURES OF PARENCHYMA
AND THE BONE MARROW STROMA IN APLASTIC ANEMIA**

Резюме. В обзоре литературы описаны последние данные исследований стромального микроокружения костного мозга, мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, генетические нарушения в клетках гемопоэтического ряда. Приведены данные, свидетельствующие о вовлечении гемопоэтической ниши в патологический процесс при апластической анемии.

Ключевые слова: апластическая анемия, костный мозг, стромальное микроокружение, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки.

Abstract: This review contains the latest information about the stromal microenvironment of bone marrow, multipotent mesenchymal stromal cells and genetic abnormalities in hematopoietic cells. We described the latest research confirming the involvement of the hematopoietic niche in the pathological process in aplastic anemia.

Key words: aplastic anemia, bone marrow, stromal microenvironment, multipotent mesenchymal stromal cells.

Апластическая анемия (АА) — редкое заболевание, которое характеризуется периферической панцитопенией (угнетением всех ростков крови), вызванной аплазией костного мозга (КМ). Впервые это заболевание было описано Паулем Эрлихом в 1888 году, а сам термин «апластическая анемия» введен в 1904 году французским гематологом Чауфордом [1].

АА является гетерогенным заболеванием, которое объединяет апластические синдромы с различными этиологическими и патогенетическими механизмами. С эпидемиологической точки зрения АА — редкое заболевание с различной частотой встречаемости в Азии и Европе. В Европейских странах регистрируют 2 случая заболевания на 1 миллион человек ежегодно, в то время как в Азии данный показатель выше в 2–3 раз [2]. Частота встречаемости заболевания выше в двух возрастных группах: от 15 до 25 лет и старше 60-ти лет [3].

АА выделяют приобретенную и наследственную. К наследственной АА относят

анемию Фанкони, врожденный дискератоз, синдром Швахмана-Даймонда и др. Приобретенная АА может быть результатом воздействия токсинов (органофосфаты, хлорированный углеводород, бензол и др.), вирусов (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барра, гепатиты А, В, С, D, Е и G), лекарств (циклоsporин), аутоиммунных реакций, беременности и др. [4]. Однако в 50 % случаев АА является идиопатической, когда первопричину возникновения заболевания выявить не удаётся [2, 5].

Различают нетяжелую (нАА), тяжелую (тАА) и сверх-тяжелую АА (стАА) по степени гранулоцитопении, тромбоцитопении и ретикулоцитопении: тАА при наличии двух любых из перечисленных критериев (гранулоцитопения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцитопения $< 1\%$ с коррекцией на гематокритное число) в сочетании с аплазией костного мозга по данным трепанобиопсии (клеточность КМ не более 30 % от нормальных значений); стАА

соответствует критериям тяжёлой, но гранулоцитопения $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$; нАА — нет критериев тяжёлой [5, 6]. Также принято выделять АА без ПНГ-клона, с ПНГ-клоном и с синдромом ПНГ, когда появляются признаки внутрисосудистого гемолиза. Тип АА необходимо учитывать при выборе дальнейшей терапии. Так для тяжёлой АА первой линией терапии у молодых пациентов (до 45 лет) при наличии HLA-идентичного донора является аллогенная трансплантация КМ (алло-ТКМ), в то время как для пациентов, у которых нет показаний к алло-ТКМ, применяется комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [5, 7]. Результатом ИСТ является иммуносупрессия, активация пролиферации ГСК, подавление активации Т-клеток.

При постановке диагноза необходимо гистологическое исследование КМ пациентов. При АА в КМ наблюдается увеличение количества жировых клеток и уменьшение количества гемопоэтических клеток до 20–30 %. Также в трепанобиоптате могут быть представлены лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги и тучные клетки, однако мегакариоциты всегда отсутствуют. В целом наблюдается общая гипоклеточность КМ (рис.1). От других заболеваний, для которых также характерна панцитопения, АА отличается уменьшенным количеством ретикулоцитов в мазке крови и трепанобиоптате (от 0,5 до 0 %), отсутствием выраженной аномалии клеток крови и гипоклеточностью КМ [8]. Также при АА в плазме крови наблюдается высокий уровень гемопоэтических факторов роста, включая эритропоэтин [9], тромбопоэтин [10] и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы [11].

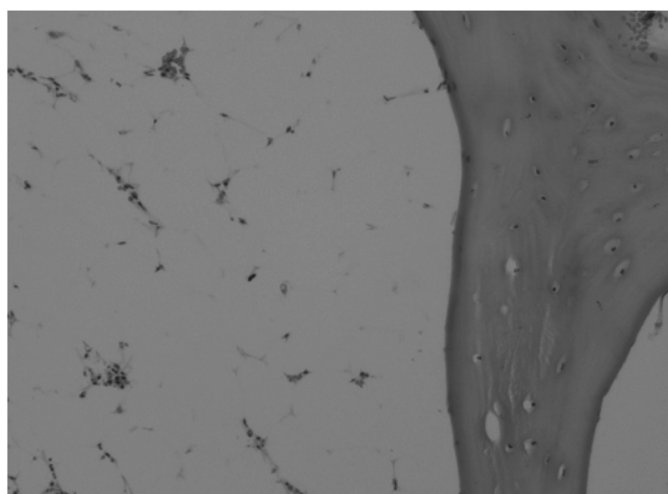


Рисунок 1. Костный мозг при апластической анемии. Гематоксилин-эозин, ув. 200х

АА является гетерогенным заболеванием костного мозга с разной этиологией заболевания. На данный момент выделяют 5 механизмов возникновения АА [4]:

1. Дефекты развития гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)
2. Нарушение продукции и высвобождения важных гемопоэтических факторов роста
3. Клеточная или гуморальная иммуносупрессия мультипотентных клеток КМ
4. Дефекты стромального микроокружения
5. Прогрессивная эрозия теломер хромосом

Все эти нарушения приводят к первичной недостаточности гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и вторичному нарушению баланса деления и дифференцировки ГСК. Самым распространённым механизмом возникновения АА являются патологические аутоиммунные процессы, о чем свидетельствует положительная реакция организма 70 % больных АА на ИСТ [3, 12]. В таких случаях цитотоксические Т-лимфоциты (цТ-лм) разрушают ГСК и прогениторные клетки, которые начинают продуцировать аутоантигены, такие как кинектины, моезин и деазепамсвязывающий белок-1 [13].

Индукция апоптоза CD34+ мультипотентных предшественников осуществляется за счёт действия цТ-лм и секреции Т-хелперами 1 (Т-х1) ингибиторов цитокинеза — ИФ- γ , TNF- α , ИЛ-17 и ИЛ-27 [3, 14]. Также происходит спонтанное или митоген-индуцированное увеличение продукции мононуклеарами факторов, ингибирующих развитие гемопоэтических клеток: ИФ- γ , ИЛ-2 и фактора некроза опухоли TNF- α [15–17].

При АА происходит уменьшение количества регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+FoxP3+) (Т-рег), которые необходимы для предотвращения аутоиммунных реакций и подавления иммунного ответа других клеток. Уменьшение Т-рег способствует моно- или олигоклональной экспансии аутореактивных CD8+CD28- Т-клеток, которые индуцируют апоптоз ГСК [18–19]. Гиперфункция CD8+ Т-клеточной популяции при тяжёлых формах АА может быть связана и с укорочением их теломер [20]. Помимо уменьшения количества Т-рег пациенты с АА демонстрируют нарушение способности супрессировать эффекторные Т-клетки, в то время как Т-рег здо-

ровых доноров успешно выполняют данную функцию [21].

У пациентов с АА также увеличивается количество Т-х1 и Т-х2 и повышается уровень Т-х17 при тАА [21]. Т-х17 продуцируют ИЛ-17 и ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями. При АА количество CD3+CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17, увеличивается, по сравнению с контролем и коррелирует с тяжестью заболевания.

В недавнем исследовании показано появление НК-клеток в КМ больных АА, которые, вероятно также участвуют в повреждении КМ [22], в то время как в периферической крови их количество напротив уменьшается [23].

Общими признаками для врождённой и приобретённой АА являются укорочение теломер и дефекты в теломеразе, которые встречаются у 10–20 % пациентов с АА [3]. Теломеры — это гетерохроматиновые структуры с тандемными ДНК повторами на концах хромосом. С каждым клеточным делением теломеры укорачиваются, что приводит к ограничению количества делений соматических клеток (предел Хейфлика). Клетки с короткими теломерами уходят в апоптоз, пока механизмы ДНК репарации не привели к анеупloidии и опухолевой трансформации. Таким образом, укорочение теломер является важным супрессивным механизмом, который ограничивает способность к клеточной пролиферации и приводит к геномной нестабильности.

Для пациентов с АА было показано укорочение теломер у пациентов, не отвечающих на ИСТ [24–25]. Также была показана ассоциация длины теломер с клональной экспансией, риском рецидива и общей выживаемостью при тяжёлой форме заболевания [26–27]. Однако в данных работах длина теломер не коррелировала с ответом на ИСТ. Несмотря на противоречивость собранных данных, предлагается использование данного признака для прогноза лечения ИСТ [28].

Помимо укорочения теломер в моноуклеарах у пациентов с АА наблюдаются соматические мутации в ГСК, которые приводят к клональной пролиферации гемопоэтических клеток. В связи с этим АА считается преопухолевым заболеванием с высоким риском развития таких клональных заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС) и приобретённая миелоидная лейке-

мия [29], и до сих пор неизвестна причина, которая к этому приводит. Было предположено, что причиной развития клональных заболеваний при АА может быть добавление ростовых факторов при иммуносупрессивной терапии, однако это не подтвердилось [30].

У более чем 50 % пациентов с АА появляется минорный клон ПНГ [31] и в 11–17 % случаев развивается синдром ПНГ. Для ПНГ-клона показана преимущественная стабильность на протяжении 1,5–3-х лет [32], однако риск развития синдрома ПНГ у пациентов с минорным клоном всё-таки есть [33]. Согласно некоторым данным наличие минорного ПНГ-клона является хорошим прогностическим признаком успешности прохождения ИСТ [34–35], в то время как проведение ИСТ увеличивает риск развития клональных заболеваний [36]. Так как ПНГ-статус может меняться, в течение заболевания необходимо постоянно проводить оценку наличия ПНГ-клона у больных АА [13].

Помимо формирования ПНГ-клона, у 20–25 % пациентов с АА появляются другие соматические мутации (например, ASXL1, DNMT3A), которые могут привести к миелодиспластическому синдрому (МДС) или острому миелоидному лейкозу (ОМЛ). В отличие от ПНГ, когда наличие клона является положительным прогностическим признаком, эти мутации ассоциированы с плохой выживаемости после ИСТ [37].

Генетические нарушения в клетках гемопоэтического ряда являются одними из ключевых в развитии заболевания, однако на судьбу клеток влияет не только генетическая программа, но и то микроокружение, в котором они находятся. В 1978 году была предложена концепция ниши ГСК [38] и с тех пор для ряда гематологических заболеваний было показано участие микроокружения в патогенезе. На данный момент показана вовлечённость микроокружения КМ в патогенез таких заболеваний, как острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, множественная миелома [39], а также хронический лимфолейкоз [40] и др. Однако для АА основная роль отводится аутоиммунным процессам, а роль микроокружения изучена слабо.

На сегодняшний день гемопоэтическую нишу КМ разделяют на две ниши: эндостальную и сосудистую (периваскулярную). Эндостальная ниша представлена остеобластами, нервными клетками, сосудами,

остеокластами и макрофагами, однако долгое время основную роль в поддержании ГСК отдавали остеобластам, которые, как считалось, осуществляют регуляцию за счёт прямых контактов с ГСК через N-кадгерины [41] и за счёт секреции факторов SCF и CXCL12 [42]. Однако это не подтвердилось экспериментально [42, 43] и на данный момент остеобласты в эндостальной нише рассматривают с точки зрения прямого влияния на более дифференцированные гемопоэтические клетки и опосредованного влияния на ГСК [44]. Кость является васкуляризированной тканью и предполагается, что ГСК в эндостальной нише располагаются не столько рядом с остеобластами, сколько рядом с эндотелием [45].

Помимо того, что сосуды пронизывают кость, они также представлены в строме КМ, где являются нишей для ГСК. Периваскулярная ниша образована эндотелиальными и периваскулярными клетками, которые представляют собой гетерогенную груп-

пу мезенхимных стволовых клеток (МСК) [46]. Предполагалось, что в периваскулярной нише располагаются ГСК на стадии деления, а эндост является нишей для покоящихся ГСК [47]. Однако исследование локализации покоящихся и активно пролиферирующих ГСК показало, что 85 % клеток располагаются в области синусоидов и только небольшой процент клеток был обнаружен на эндосте [48].

Иммуногистохимический анализ эндостальной и периваскулярной ниш при АА показал снижение количества эндостальных клеток (антитела к остеопонтину), эндотелиальных (антитела к CD34) и периваскулярных (антитела к CD146) [49, 50]. После аллотКМ клеточность периваскулярной ниши восстанавливается. Также при АА наблюдается уменьшение плотности сосудов (рис. 2), в то же время данный показатель ниже у пациентов с тАА и стАА, чем у пациентов с нетяжелой формой данного заболевания [51].

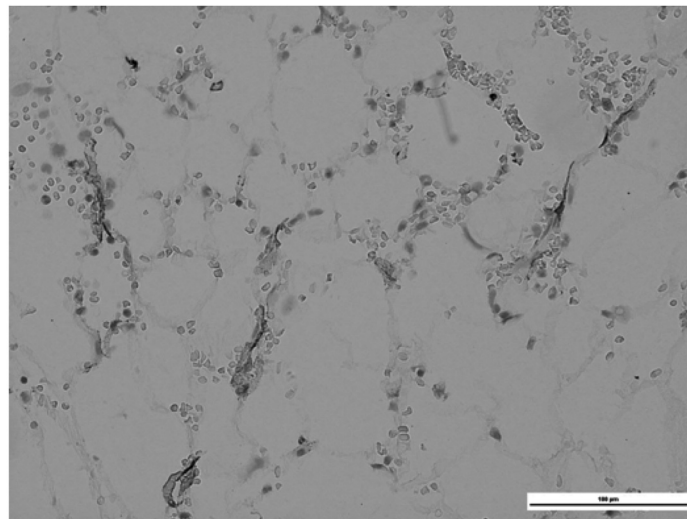


Рисунок 2. Костный мозг при апластической анемии.

Иммуногистохимическая реакция на выявление микрососудов с антителами к CD34 cl.II, ув. 200х

Главным фактором, регулирующим ангиогенез, является VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), который экспрессируется мегакариоцитами и незрелыми миелоидными клетками [52]. Помимо его основной роли в пролиферации эндотелиальных клеток, он также принимает участие и в регуляции роста и дифференцировки ранних гемопоэтических предшественников [53]. При анализе экспрессии VEGF у пациентов с АА были получены разные результаты в двух группах: повышенная [54] и пониженная экспрессия

[13]. В исследованиях с пониженным уровнем VEGF также было показано повышение экспрессии данного белка после ИСТ [54], и аллотКМ [50].

Отмечено снижение уровня Ang-1, отвечающего за поддержание ГСК в состоянии покоя, и VCAM-1 (CD106), необходимого для адгезии зрелых ГСК к сосудистому компоненту [13]. В работе Park et al. показано уменьшение количества остеонектин+ клеток в КМ, что вероятно сказывается на способности ткани восстанавливаться и ремоделироваться. В то

же время различий в экспрессии остеопонтина, остеокальцина, нестина и SDF-1 у больных АА и контрольной группы найдено не было [22]. Иммунофенотипический анализ эндостальных клеток показал, что при тАА происходит окрашивание антителами к CD51, CD56 и тенасцину, в то время как связывания АТ с CD15, CD34, CD43 и CD117 не происходит, что согласуется с картиной нормального КМ [55].

Одним из важных компонентов микроокружения являются МСК и ММСК (мультипотентные мезенхимные стромальные клетки), которые необходимы для регуляции и поддержания гемопоэза. В связи с отсутствием методов работы с МСК, объектом изучения обычно выступают ММСК [46]. ММСК могут дифференцироваться в стромальные клетки, составляющие ниши ГСК, и изменение их функционирования может привести к серьёзным нарушениям гемопоэза. В связи с этим особое внимание уделяется изучению ММСК при АА, однако полученные данные достаточно противоречивы, и сделать однозначные выводы о роли ММСК в патогенезе данного заболевания пока нельзя.

В большинстве исследований ММСК выделенные из КМ больных АА (АА-ММСК) имеют нормальный иммунофенотип и морфологию [56–58], и только в одной работе было показано нарушение морфологической структуры АА-ММСК [59]. Также в некоторых работах было отмечено нарушение пролиферативной активности [56,59,60], клоногенного потенциала [59,60], адипогенной [56] и остеогенной дифференцировки [56,59], а также способности поддерживать CD34+ клетки [60]. В одной из работ был проведён анализ профиля экспрессии генов ММСК здоровых людей и АА-ММСК, который показал, что АА-ММСК в большей степени экспрессируют гены, связанные с апоптозом, адипогенезом и иммунными реакциями, в то время как в ММСК здоровых людей экспрессируется большое количество генов, вовлечённых в клеточный цикл, пролиферацию и хемотаксис [59].

Однако в 2014 году, а затем в 2016 были опубликованы 2 работы, в которых не были найдены нарушения функционирования

АА-ММСК, описанные другими авторами [57,58]. Стоит отметить, что выборка в работе Michelozzi et al. была ограничена пациентами, успешно прошедшими ИСТ, и результаты работы не могут быть распространены на все случаи АА.

Помимо роли в формировании микроокружения, ММСК также могут выполнять иммуносупрессивную функцию, подавляя пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов, а для пациентов с АА показано нарушение данной функции у ММСК [61].

Исследование профиля экспрессии генов АА-ММСК и ММСК здоровых пациентов выявило различие в синтезе FGF2 фактора, который необходим для клеточного роста и гемопоэза. Было показано, что экспрессия данного фактора понижена в АА-ММСК, а также снижено количество FGF2 в экстраклеточной жидкости, что, вероятно, может вносить вклад в патогенез заболевания [62]. Также было предположено, что в АА-ММСК нарушена экспрессия нестина, что приводит к истощению пула ГСК, однако различий в экспрессии нестина при АА и у контрольной группы отмечено не было [22], но было обнаружено нарушение экспрессии CD106, CXCL12, CCL2 и ИЛ-6 ММСК при АА [63]. Наравне с уменьшением экспрессии CD106 падает и количество NF- κ B — транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию данного белка [64].

На сегодняшний день в литературе представлены недостаточные и во многом противоречивые данные о вовлечении структур микроокружения в патогенез апластической анемии. Однако исследования в этой области продолжаются, так как твёрдо установлено значение дефектов ниши в расстройствах гемолимфопоэза.

В заключение хотелось бы отметить, что сочетанный морфологический, иммуноморфологический, молекулярно-генетический анализ нишеобразующих структур необходим для обнаружения причинно-следственных связей, определяющих развитие и прогрессию многих заболеваний системы крови, а также для поиска новых мишеней терапии этих заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review // *Expert Rev. Hematol.*— 2017.— Vol.10, N5.— P. 433–448.
2. Mukherjee S, Sekeres MA. What's all the fuss about facts and figures about bone marrow failure and conditions // *Curr. Hematol. Malig. Rep.*— 2012.— Vol. 7, N4.— P. 300–309.
3. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: diagnosis and classification // *Autoimmun. Rev.*— 2014.— Vol. 13, N4–5.— P. 569–573.
4. Segel GB, Lichtman MA. Aplastic anemia: acquired and inherited // *Williams Hematol.*— 2010.— P. 463–484.
5. Бессмельцев С. С. Диагностика и дифференциальная диагностика апластической анемии // *Клин мёд.*— 1997.— № 9.— С. 20–25.
6. Савченко В. Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови // *М.: Практика.*— 2018.— 1008 с.
7. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia // *Blood.*— 2015.— Vol. 120, N6.— P. 1185–1197.
8. Бессмельцев С. С., Романенко Н. А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови // *Москва: СИМК.*— 2017.— 228 с.
9. Kojima S, Takaharu M, Yoshihisa K. Circulating erythropoietin in patients with acquired aplastic anaemia // *Acta Haematol.*— 1995.— Vol. 94.— P. 117–122.
10. Emmons R V, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction // *Blood.*— 1996.— Vol. 87, N10.— P. 4068–4071.
11. Kojima S, Matsuyama T, Kodera Y, et al. Measurement of endogenous plasma granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired aplastic anemia by a sensitive chemiluminescent immunoassay // *Blood.*— 1996.— Vol. 87, N4.— P. 1303–1308.
12. Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia // *Hematology.*— 2006.— P. 72–77.
13. Петрова Т. В. Этиология и возможные механизмы патогенеза апластической анемии // *Онкогематология.*— 2007.— Т 4.— С. 91–95.
14. Sloan E, Kim S, Maciejewski JP, et al. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia // *Blood.*— 2002.— Vol. 100, N4.— P. 1185–1191.
15. Laver J, Castro-Malaspina H, Kernan NA, et al. In vitro interferon-gamma production by cultured T-cells in severe aplastic anaemia: correlation with granulomonopoietic inhibition in patients who respond to anti-thymocyte globulin // *Br. J. Haematol.*— 1988.— Vol. 69, N4.— P. 545–550.
16. Gascon P, Zoumbos NC, Scala G, et al. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin // *Blood.*— 1985.— Vol. 65, N2.— P. 407–413.
17. Shinohara K, Ayame H, Tanaka M, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells in the patients with aplastic anemia // *Am. J. Hematol.*— 1991.— Vol. 37, N2.— P. 75–79.
18. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: Molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR β -CDR3 sequencing // *Lancet.*— 2004.— Vol. 364.— P. 355–364.
19. Solomou EE, Rezvani K, Mielke S, et al. Deficient CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T regulatory cells in acquired aplastic anemia // *Blood.*— 2007.— Vol. 110, N5.— P. 1603–1606.
20. Wang C, Zhang T, Wang Y, et al. The shortening telomere length of T lymphocytes may be associated with hyper-function in severe aplastic anemia // *Mol. Med. Rep.*— 2017.— Vol. 17.— P. 1015–1021.
21. Kordasti S, Marsh JCW, Al-khan S, et al. Functional characterization of CD4⁺ T cells in aplastic anemia // *Blood.*— 2012.— Vol. 119, N9.— P. 2033–2043.
22. Park M, Park C, Jang S, Kim D. Reduced expression of osteonectin and increased natural killer cells may contribute to the pathophysiology of aplastic anemia // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*— 2015.— Vol. 23, N2.— P. 139–145.
23. Li Z, Shao Z, Fu R, et al. [Percentages and functions of natural killer cell subsets in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*— 2011.— Vol. 91, N16, P. 1084–1087.
24. Brummendorf TH, Maciejewski JP, Mak J, Young NS, Lansdorp PM. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia // *Blood.*— 2001.— Vol. 97, N4.— P. 895–900.

25. Lee JJ, Kook H, Chung IJ, et al. Telomere length changes in patients with aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 112, N4. — P. 1025–1030.
26. Cooper JN, Calado R, Wu C, Scheinberg P, Young N. Telomere length of peripheral blood leukocytes predicts relapse and clonal evolution after immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia // *Blood.* — 2008. — Vol. 112, N11. — 442 p.
27. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* — 2010. — Vol. 304, N12. — P. 1358–1364.
28. Park HS, Park SN, Im K, et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 178, N4. — P. 603–615.
29. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia // *Blood.* — 2016. — Vol. 128, N3. — P. 337–348.
30. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis // *Hematologica.* — 2009. — Vol. 94, N5. — P. 712–719.
31. Pu JJ, Mukhina G, Wang H, Savage WJ, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia // *Eur. J. Haematol.* — 2011. — Vol. 87, N1. — P. 37–45.
32. Глазанова Т. В., Шилова Е. Р., Чубукина Ж. В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией // *Гематол. и трансфузиол.* — 2014. — Т. 59, № 1. — С. 38–39.
33. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia // *Hematologica.* — 2015. — Vol. 100, N12. — P. 1546–1552.
34. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55- CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia // *Blood.* — 2006. — Vol. 107, N4. — P. 1308–1315.
35. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study // *Br. J. Haematology.* — 2014. — Vol. 164. — P. 546–554.
36. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia // *Leuk. Lymphoma.* — 1994. — Vol. 12, N3–4. — P. 167–175.
37. Marsh JCW, Mufti GJ. Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia // *Int. J. Hematol.* — 2016. — Vol. 104, N2. — P. 159–167.
38. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // *Blood Cells.* — 1978. — Vol. 4, N1–2. — P. 7–25.
39. Вартанян Н. Л., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И. Мезенхимальные стромальные клетки при апластической анемии, гемобластозах и негематологических опухолях // *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* — 2014. — Т. 34, № 6. — С. 17–26.
40. Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Ругаль В. И. Сочетанный анализ стромальных структур костного мозга и лимфатических узлов при хроническом лимфолейкозе // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2016. — Т. 9, № 3. — С. 363.
41. Zhang J, Niu C, Ye L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size // *Nature.* — 2003. — Vol. 425. — P. 836–841.
42. Kiel MJ, Radice GL, Morrison SJ. Lack of evidence that hematopoietic stem cells depend on N-cadherin-mediated adhesion to osteoblasts for their maintenance // *Cell Stem Cell.* — 2007. — Vol. 1, N2. — P. 204–217.
43. Kiel MJ, Acar M, Radice GL, Morrison SJ. Hematopoietic stem cells do not depend on N-cadherin to regulate their maintenance // *Cell Stem Cell.* — 2009. — Vol. 4, N2. — P. 170–179.
44. Ding L, Morrison SJ. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches // *Nature.* — 2013. — Vol. 495, N7440. — P. 231–235.
45. Nombela-Arrieta C, Pivarnik G, Winkel B, et al. Quantitative imaging of haematopoietic stem and progenitor cell localization and hypoxic status in the bone marrow microenvironment // *Nat. Cell Biol.* — 2013. — Vol. 15, N5. — P. 533–543.
46. Шипунова И. Н. Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови: дис. ... д-ра биол. наук: 14.01.21. — М., 2018. — 50 с.
47. Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. Е., Ругаль В. И. Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2014. — Т. 7, № 4. — С. 501–510.

48. Acar M, Kocherlakota KS, Murphy MM, et al. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal // *Nature*.— 2015.— Vol. 526, N7571.— P. 126–130.
49. Wu L, Mo W, Zhang Y, et al. Impairment of hematopoietic stem cell niches in patients with aplastic anemia // *Int. J. Hematol.*— 2015.— Vol. 102, N6.— P. 645–653.
50. Ругаль В. И., Семенова Н. Ю., Шилова Е. Р. Структурные особенности губчатой кости и интрамедуллярной микроциркуляции при апластической анемии // *Вестник гематологии*.— 2014.— Т. 10, № 2.— С. 59.
51. Somasundaram V, Tevatia MS, Purohit A, et al. Evaluation of bone marrow microvessel density in patients with aplastic anemia // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*— 2017.— Vol. 33, N2.— P. 169–174.
52. Möhle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 1997.— Vol. 94, N2.— P. 663–668.
53. Gerber HP, Malik AK, Solar GP, et al. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism // *Nature*.— 2002.— Vol. 417, N6892.— P. 954–958.
54. Füreder W, Krauth MT, Sperr WR, et al. Evaluation of angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia // *Am. J. Pathol.*— 2006.— Vol. 168, N1.— P. 123–130.
55. Sillaber C, Walchshofer S, Mosberger I, et al. Immunophenotypic characterization of normal bone marrow stem cells // *Tissue Antigens*.— 1999.— Vol. 53.— P. 559–568.
56. Chao Y-H, Peng C-T, Harn H-J, Chan C-K, Wu K-H. Poor potential of proliferation and differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells derived from children with severe aplastic anemia // *Ann. Hematol.*— 2010.— Vol. 89, N7.— P. 715–723.
57. Bueno C, Roldan M, Anguita E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells from patients with aplastic anemia maintain functional and immune properties and do not contribute to the pathogenesis of the disease // *Haematologica*.— 2014.— Vol. 99, N7.— P. 1168–1175.
58. Michelozzi IM, Pievani A, Pagni F, et al. Human aplastic anaemia-derived mesenchymal stromal cells form functional haematopoietic stem cell niche in vivo // *Br. J. Haematol.*— 2016.
59. Li J, Yang S, Lu S, et al. Differential gene expression profile associated with the abnormality of bone marrow mesenchymal stem cells in aplastic anemia // *PLoS One*.— 2012.— Vol. 7, N11.— P. 1–10.
60. Hamzic E, Whiting K, Gordon Smith E, Pettengell R. Characterization of bone marrow mesenchymal stromal cells in aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.*— 2015.— Vol. 169, N6.— P. 804–813.
61. Bacigalupo A, Valle M, Podestà M, et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia // *Exp. Hematol.*— 2005.— Vol. 33, N7.— P. 819–827.
62. Jiang SY, Xie XT, Jiang H, et al. Low expression of basic fibroblastic growth factor in mesenchymal stem cells and bone marrow of children with aplastic anemia // *Pediatr. Hematol. Oncol.*— 2014.— Vol. 31, N1.— P. 11–19.
63. Shipounova IN, Petrova TV, Svinareva DA, et al. Alterations in hematopoietic microenvironment in patients with aplastic anemia // *Clin. Transl. Sci.*— 2009.— Vol. 2, N1.— P. 67–74.
64. Lu S, Ge M, Zheng Y, et al. CD106 is a novel mediator of bone marrow mesenchymal stem cells via NF- κ B in the bone marrow failure of acquired aplastic anemia // *Stem Cell Res. Ther.*— 2017.— Vol. 8, N1.— 178 p.

Чубарь А. В.¹, Семенова Н. Ю.², Ругаль В. И.², Бессмельцев С. С.², Котова А. В.^{1, 3, 4},
Масленникова И. И.^{3, 4}, Иволгин Д. А.⁴, Енукашвили Н. И.¹

¹ Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

³ ООО «Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург

⁴ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, НИЛ клеточных технологий, Санкт-Петербург

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОЙ НИШИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Chubar A. V.¹, Semenova N. Yu.², Rugal V. I.², Bessmeltsev S. S.²,
Kotova A. V.^{1, 3, 4}, Ivolgin D. A.⁴, Enukashvili N. I.¹

¹ Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

³ Pokrovskij Stem Cell Bank, St. Petersburg

⁴ North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

BONE MARROW MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND THEIR ROLE IN FORMING TUMOR MICROENVIRONMENT OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

Резюме. Мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются одними из ключевых компонентов ниши гемопоэтической стволовой клетки. Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые фенотипу и дифференцировке МСК в костном мозге (КМ), данные об их функционировании в организме ограничены. Функциональная пластичность этих клеток находит применение в терапии. Особый интерес МСК КМ представляют в связи с их ролью в развитии гематологических заболеваний. В обзоре рассматриваются фенотипические особенности МСК КМ, вопросы их гетерогенности и иерархии, а также их роль в формировании опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, костный мозг, микроокружение, ниша гемопоэтических стволовых клеток.

Abstract. Mesenchymal stromal cells are one of the main components of hemopoietic niche. Despite numerous studies on the phenotype and differentiation of MSCs in the bone marrow (BM), our knowledge on their functioning in vivo especially on the MSC role in tumor microenvironment is limited. The phenotypic characteristics of MSC CM, issues of their heterogeneity and hierarchy, as well as their role in the formation of the tumor microenvironment are discussed.

Key words: mesenchymal stromal cells, bone marrow, microenvironment, hematopoietic niche.

Введение. История изучения мезенхимных стромальных клеток (МСК) начинается с работ Фриденштейна и соавторов, описавших второй тип стволовых клеток костного мозга, отличный от гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) [1]. Изначально названные колониеобразующими единицами фибробластов (КОЕф), эти клетки формировали

колонии на культуральном пластике и обладали способностью к дифференцировке в хондрогенном и остеогенном направлениях. В 1991 году Каплан предложил термин «мезенхимные стволовые клетки» для МСК, дающих начало различным клеткам мезодермального происхождения и способных к самообновлению [2]. В 2005 году Междуна-

родное общество клеточной терапии (МОКТ, ISCT — The International Society for Cellular Therapy) предложило называть такие клетки мультипотентными мезенхимными стромальными клетками (мМСК), так как лишь часть популяции соответствует критериям истинных стволовых клеток [3, 4]. Простота выделения и культивирования, способность к дифференцировке в различных направлениях, синтез различных биологически активных веществ открыли большие возможности к использованию МСК в регенеративной терапии. Однако на сегодняшний день большая часть информации об МСК была получена *in vitro*, а представление о функционировании и особенностях этих клеток *in vivo* весьма ограничено. Кроме того, сравнение результатов, полученных в разных экспериментах, осложняется гетерогенностью популяции МСК костного мозга (МСК КМ), внутри которой можно выделить как клетки с характеристиками стволовых, так и клетки, вставшие на путь дифференцировки. В настоящем обзоре рассматриваются данные о происхождении, гетерогенности и фенотипе МСК КМ.

Распространение МСК

В 2006 году МОКТ представило критерии, определяющие МСК: 1) адгезия к культуральному пластику; 2) определённый фенотип: CD105+, CD73+ и CD90+, CD45–, CD34–, CD14–, CD11b–, CD79–, CD19– и HLA-DR–; 3) способность к дифференцировке *in vitro* в остеобласты, хондроциты и адипоциты [4]. Однако такое определение оказалось достаточно широким. Помимо КМ, МСК могут быть выделены из множества других органов и тканей, включая жировую ткань, пупочный канатик, периферическую кровь, сердце, лёгкие [5,6]. Все эти клетки соответствуют принятым критериям МСК. Для объяснения практически повсеместного нахождения МСК существует три предположения: 1) МСК развиваются в каждом органе или ткани независимо; 2) МСК связаны с определёнными тканями, но способны циркулировать посредством кровеносного русла в другие органы и ткани; 3) МСК — это циркулирующие клетки крови [7]. Стоит отметить, что несмотря на общую схожесть, МСК разных органов и тканей имеют различия, обусловленные влиянием локальной ниши [8]. Owen в работе 1988 года [9] предполагал, что

МСК КМ являются частью всех стромальных клеток организма, вписываясь в иерархическую модель, в основе которой находятся плюрипотентные стволовые клетки, дающие начало тканеспецифичным стволовым клеткам уже с ограниченными потенциями, в том числе МСК КМ, которые, в свою очередь, дают начало коммитированным предшественникам. Такие предшественники будут дифференцироваться в конкретные типы стромальных клеток в зависимости от действия ниши. Схема дифференцировки МСК КМ с тех пор изменилась благодаря новым данным, а повсеместное распространение МСК связывается с их периваскулярной локализацией [10–13].

Что касается циркуляции МСК, то хотя их можно выделить из периферической крови, вопросы вызывает характер этого явления — временный или постоянный [14]. Показано многократное увеличение числа МСК в крови крыс в условиях гипоксического стресса [15]. В условиях *in vitro* гипоксия индуцирует пролиферацию, миграцию и проангиогенный эффект МСК КМ, что отражает возможную роль МСК в микроокружении опухоли, для которого характерна пониженная концентрация кислорода [16, 17].

Фенотип МСК

Одним из ключевых вопросов литературы о МСК является вопрос о том, как данные, полученные *in vitro*, соотносятся с условиями *in vivo*. Фенотип МСК КМ неоднороден и изменяется в культуре, что не позволяет с уверенностью утверждать, что в организме эти клетки экспрессируют те же маркеры и с той же интенсивностью [18,19]. Набор антигенов, предложенный МОКТ для определения МСК, не является специфическим только для именно стволовых клеток, в эту же популяцию попадают и стромальные клетки. В связи с этим ведётся активный поиск других маркеров МСК, среди которых CD271 [20], MSCA-1 (МСК антиген-1), Stro-1, молекулы интегринов CD49a, CD51, CD146 [21–25]. Однако эти маркеры также могут присутствовать на поверхности других клеток (Stro-1, к примеру, экспрессируют эритробласты [26]), поэтому более надёжным представляется использование их в комбинации с другими положительными и отрицательными маркерами панели, предложенной МОКТ в 2006 г.

Основная часть МСК КМ не окрашивается маркерами плюрипотентных клеток. Однако с использованием маркеров плюрипотентных клеток, в том числе SSEA-4, Oct4 и Nanog, все же было выделено несколько популяций МСК, обладающих свойствами плюрипотентности (способность давать производные всех зародышевых листков, то есть эктодермы, мезодермы и энтодермы): MAPC, MIAMI, Muse [27–29] и другие.

MIAMI (от marrow-isolated adult multilineage inducible cells, индуцибельные взрослые клетки костного мозга с мультилинейным потенциалом) были получены при культивировании на фибронектине и в условиях пониженной концентрации кислорода. Для этих клеток характерна дифференцировка в нервные клетки (производные эктодермы) и панкреатические клетки (производные энтодермы) в соответствующих условиях [27].

Muse (multilineage differentiating stress enduring, устойчивые к стрессу с мультилинейным потенциалом дифференцировки) — субпопуляция клеток, среди особенностей которых можно выделить устойчивость к стрессовым воздействиям, низкую скорость пролиферации и образование М-кластеров, подобных кластерам эмбриональных стволовых клеток. Muse были выделены как из аспирата КМ, так и из культур фибробластов кожи человека [28].

Субпопуляция MAPC (multipotent adult progenitor cells, мультипотентные взрослые прогениторные клетки) — это очень небольшая популяция в составе пула МСК, состоящая из быстро делящихся клеток, способных давать начало клеткам трёх зародышевых листков, в том числе при инъекциях в раннюю бластоцисту [29].

В отличие от описанных субпопуляций, обладающих свойствами плюрипотентных клеток, MPC (mesodermal progenitors cells, мезодермальные прогениторные клетки) дают начало только производным мезодермы (мезенхимным и эндотелиальным клеткам), то есть обладают свойством мультипотентности. Клетки этой субпопуляции по некоторым данным экспрессировали Oct-4, Nanog, SSEA-4, а также обладали альдегиддегидрогеназной активностью, характерной для гематопозитических предшественников, но не зрелых МСК). MPC способны к дифференцировке в МСК и эндотелий, причём полученные МСК

не могут быть обратно дифференцированы в MPC [30].

Таким образом, в популяции МСК КМ содержатся клетки с признаками плюрипотентности, однако их количество крайне малое, поэтому, в целом, МСК КМ являются мультипотентными клетками, не способными давать производные энтодермы и эктодермы. Что касается вышеописанных субпопуляций МСК КМ с маркерами плюрипотентности, разобщённость полученных данных не даёт возможности соотнести эти субпопуляции друг с другом или чётко обозначить их взаимосвязь в линии развития МСК.

Показано существование стволовых клеток с мезенхимным фенотипом, но другого эмбрионального происхождения: например, стволовые клетки нервного гребня [31,32]. Для части клеток нервного гребня показана миогенная дифференцировка, индуцированная определёнными условиями культивирования [33]. В настоящий момент её возможность *in vivo* остаётся сомнительной, к тому же ей противоречит тот факт, что миогенное и остеогенное направление дифференцировки разделяются ещё в эмбриогенезе [34]. Однако показано, что гингивальные фибробласты (одна из разновидностей МСК) способны к дифференцировке в миогенные фибриллы [35]. На сегодняшний день существуют протоколы дифференцировки МСК как КМ, так и других органов, в другие типы клеток, включая кардиомиоциты [36,37], нейроны [38], гепатоциты [39], клетки поджелудочной железы [40]. Таким образом, МСК являются очень пластичными клетками, а направление их дифференцировки определяется локальной концентрацией специфических факторов.

Гетерогенность МСК КМ в зависимости от условий культивирования

Гетерогенность МСК КМ была описана достаточно рано. В работе 1981 года авторы описывали морфологическое различие МСК в культуре и выявили два типа клеток: клетки 1 типа имели фибробластоподобную морфологию, активно делились и давали начало клеткам 2 типа. Клетки 2 типа были крупными, плоскими и имели эпителиоподобную форму. 1 тип обозначили как быстро обновляющиеся клетки, а 2 — как зрелые МСК [41]. Гетерогенность культивированных МСК КМ

связывается с множеством факторов, среди которых техника получения, плотность высева, время культивирования, состав сред и сывороток, а также различия между донорами [42–45]. Именно способ получения МСК КМ, а не пол или возраст считается определяющим различия культур, так как показана неоднородность материала из двух аспириатов одного донора, взятых в один момент времени [46, 47]. В работе по изучению способности к остеогенной дифференцировке МСК КМ здоровых доноров способность формировать кость *in vivo* терялась уже на 1–3 пассажах у разных доноров, при этом активность щелочной фосфатазы, как маркера остеогенной дифференцировки, не изменялась значительно, зато была отмечена разница в скорости пролиферации [48].

Различие по таким базовым характеристикам, как размер, потенциал к остеогенной дифференцировке, форма клеток, способность к адгезии, наблюдается не только между клетками одной культуры МСК, но и внутри колонии, состоящей из потомков одной клетки, то есть КОЕф (или клон) [49]. Owen, описывая КОЕф, выделяет клетки с высоким потенциалом к самообновлению и мультипотентной дифференцировке и клетки с ограничением этих характеристик [9]. В качестве причин такой внутриклональной гетерогенности в настоящее время указываются спонтанная дифференцировка [47], высокая плотность клеток в колонии [51], длина теломера [50], возможное возникновение мутаций [52]. Для колоний МСК может быть характерна обратимая дифференцировка в центральной области колонии, где в сравнении с периферическими клетки слабее экспрессируют гены регуляции клеточного цикла и активнее — внеклеточного матрикса [53]. Если изменчивость внутри культуры МСК КМ можно объяснить наличием различных субпопуляций из более и менее коммитированных предшественников, то причины внутриклональной изменчивости требуют дальнейшего изучения, в том числе в целях практического применения МСК. Для обхода стадии культивирования МСК в некоторых исследованиях используется метод флуоресцентного сортирования, недостатком которого можно считать гораздо меньшее количество получаемого материала, достаточное только для небольших экспериментальных работ [54, 55].

Различие МСК по способности к дифференцировке

По отношению к дифференцировке клоны МСК КМ могут быть трипотентными, бипотентными и унипотентными. Ранее обсуждалась линейная модель дифференцировки МСК КМ, в которой трипотентные клетки постепенно теряли способность к адипогенной и хондрогенной дифференцировке, превращаясь в остеопрогениторные клетки [10]. В другой работе, исследовавшей дифференцировку клонов МСК КМ, выявлялись иные бипотентные предшественники, кроме osteo-хондрогенных, а также унипотентные хондрогенные и адипогенные клоны. Интересно, что при этом наиболее часто встречающимися клонами были трипотентные, osteo-хондрогенные и остеогенные. Фракция трипотентных МСК КМ состояла из быстро делящихся клеток, активно экспрессирующих CD146. Самым редким типом ожидалось адипогенно-хондрогенный предшественник, что позволяет сделать выводы о влиянии локальной ниши, факторы которой определяют направление дифференцировки мультипотентного предшественника [11]. Однако описаны случаи длительного (более полугодя) непрерывного культивирования без утраты способности к дифференцировке в трёх направлениях [56].

Происхождение и периваскулярный характер расположения МСК

По локализации в КМ МСК можно разделить на периваскулярные (большинство) и находящиеся в районе эндоста. Такое расположение при этом соответствует распределению CD146: высокий уровень экспрессии наблюдается в МСК вблизи сосудов, а низкий уровень или отсутствие экспрессии во второй группе клеток. Обе группы при этом объединяла экспрессия CD271 и контакт с CD34⁺ГСК [57]. Периваскулярное расположение МСК позволяет объяснить повсеместное расположение МСК в организме. Так как помимо МСК в контакте с сосудами находятся перicytes и адвентициальные клетки, исследователей заинтересовал вопрос о взаимосвязи всех трёх типов клеток. Исходя из данных литературы, всю совокупность взглядов можно свести к нескольким предположениям: 1)

МСК — это перициты [58]; 2) Перициты — это предшественники МСК [59]; 2) МСК — это адвентициальные клетки [60, 61]; 3) Адвентициальные клетки — это предшественники перицитов, а перициты это предшественники МСК [62]; 4) МСК — это не перициты и не адвентициальные клетки, а отдельный тип клеток [7]. Ввиду наличия фактов, подтверждающих каждую из приведённых гипотез, можно предположить, что внутри МСК можно выделить достаточно пластичные субпопуляции, иерархия и взаимоотношения которых требуют дальнейшего прояснения.

В пользу идентичности МСК и перицитов или адвентициальных клеток говорит наличие общих маркеров и способность дифференцироваться при индукции в трёх направлениях. Адвентициальные клетки также экспрессируют CD271, CD146, способны к мультипотентной дифференцировке [60]. При добавлении в культуральную среду ангиопоэтина-2 в адвентициальных клетках усиливается экспрессия генов маркеров перицитов, что позволило предположить их дифференцировку в перициты [63].

Перициты так же, как и МСК, способны к дифференцировке в трёх направлениях, имели сходный иммунофенотипический профиль $CD146^+/CD34^-/CD45^-/CD56^-$ [64]. Перициты и МСК демонстрируют сходный характер экспрессии генов, отличающий их от фибробластов [65]. Тем не менее, некоторые авторы, использующие мышинные модели, отвергают тождественность МСК и перицитов из-за недостаточной пластичности последних: перициты сохраняют свои свойства даже при индукции дифференцировки [66]. Как маркер, отличающий перициты и МСК, был предложен десмин, который в КМ синтезируют гладко-мышечные клетки, но не МСК [62]. Интересным представляется вопрос о взаимосвязи перицитов и группы МСК, расположенных в эндосте и отличающихся от периваскулярной фракции.

Другое направление исследований, касающихся МСК, связано с поиском раннего общего предшественника мезенхимных и эндотелиальных клеток. В качестве таковых описаны мезоангиобласт из эмбриональной аорты и мезенхимоангиобласт, полученный с помощью эмбриональных стволовых клеток. Мезоангиобласты — это стволовые клетки, ассоциированные с сосудами, участвующие

в постнатальном формировании тканей мезодермы [67]. Мезенхимоангиобласт в культуре образует мезенхимные клетки с промежуточной эндотелиальной стадией, причём при определённых условиях можно получить три направления дифференцировки: МСК, перициты и гладко-мышечные клетки (Рисунок 1) [68].

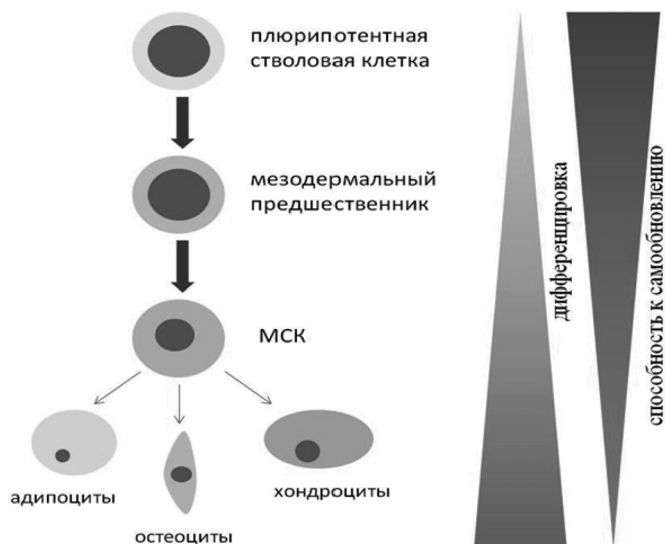


Рисунок 1. Схема дифференцировки МСК.

Исследования последних лет обращаются к идее ангиогенного происхождения МСК, что подтверждается удачными опытами дифференцировки МСК в эндотелиальные клетки и обнаружением маркеров эндотелия, таких как CD31, CD34, рецептор к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор фон Виллебранда [7]. В то же время дифференцировка МСК в условиях культуры может не вызывать повышения экспрессии маркеров эндотелия, поэтому существование такого пути *in vivo* вызывает сомнения [56, 69].

В качестве источника части пула МСК рассматривается нейроэктодерма, так как МСК экспрессируют рецептор к фактору роста нейронов [70]. В настоящее время интенсивно изучаются стволовые клетки нервного гребня, приобретающие мезенхимный фенотип и участвующие в эмбриогенезе в формировании всех органов и тканей головы и шеи, а также участвующие в формировании миокарда [71].

Роль МСК в формировании опухолевого микроокружения

В настоящее время всё большее внимание уделяется вопросу о роли ниши костного мозга (КМ) в опухолеобразовании и развитии ранних рецидивов [72]. Если основной функцией МСК в здоровом КМ является поддержка гемопоэза, то при взаимодействии с раковыми клетками изменяется как фенотип, так и функции МСК — они начинают поддерживать рост опухоли и обеспечивают защиту от иммунной системы (Рисунок 2) [73–75].

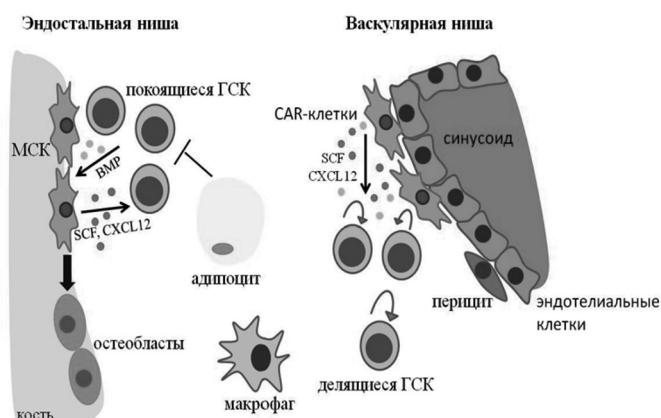


Рисунок 2. Схематическое строение гемопоэтической ниши костного мозга.

Например, при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) показано снижение экспрессии таких генов, как *Cxcl12*, *Angptl1*, необходимых в поддержке ГСК [76]. Сокультивирование бластов от больных ОМЛ с МСК здоровых доноров повысило выживаемость бластных клеток в присутствии цитарабина, причём ключевую роль в этом играли прямые контакты между клетками [77]. В культурах МСК КМ, полученных от больных множественной миеломой (ММ), наблюдался фенотип стареющих клеток, характеризующийся увеличением размера клеток, активным синтезом ассоциированной со старением β -галактозидазы, снижением способности к пролиферации и остеогенной дифференцировке [75, 78, 79]. Под действием опухолевых клеток МСК могут дифференцироваться в опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ). МСК и ОАФ имеют сходный фенотип и набор синтезируемых цитокинов. Отличие ОАФ в резком повышении уровня синтеза таких молекул, как VEGF и интерлейкин-10, а также в экспрессии та-

ких маркеров, как гладко-мышечный актин, десмин, рецептор к фактору роста тромбоцитов (PDGF) [80,81]. ОАФ также поддерживают рост опухоли, а их появление может быть признаком ухудшения прогноза лечения.

Взаимодействие МСК КМ с опухолью может осуществляться через прямые межклеточные контакты и посредством выделения цитокинов и экзосом, содержащих различные белки и РНК [82,83]. Считается, что, как и в случае нормального гемопоэза, при взаимодействии с раковыми клетками главной особенностью МСК КМ является синтез специфических цитокинов, преобразующих микроокружение и выделяемых под контролем раковых клеток [84,85]. Так, при ММ одним из ключевых факторов, индуцирующим рост опухоли, является интерлейкин-6 (ИЛ-6), который выделяется МСК КМ под действием фактора FGF- β , который в свою очередь синтезируют клетки ММ при контакте с ИЛ-6 [86].

Другими особенностями МСК КМ, благоприятными для развития опухоли, являются их проангиогенный эффект и иммуносупрессивные свойства, позволяющие раковым клеткам избегать реакций иммунной системы. МСК КМ оказывают влияние на пролиферацию Т и В-клеток, могут ингибировать активацию дендритных клеток [87]. Хотя для очага опухоли характерны условия гипоксии, в КМ при этом можно наблюдать повышенную васкуляризацию, кроме того, КМ считается привлекательным для заселения раковыми клетками в том числе в связи с большим количеством сосудов [88]. Для МСК КМ при этом характерно повышение уровня синтеза таких проангиогенных молекул, как VEGF, фактор роста фибробластов- β (FGF- β) и трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β). Плотность сосудов в очаге опухоли считается одним из прогностических факторов, определяющих исход лечения [89]. При ММ VEGF индуцирует повышение экспрессии в миеломных клетках нескольких протоонкогенов [90]. Поэтому существует необходимость в разработке препаратов, нацеленных на ограничение сосудообразования в опухоли. МСК КМ могут являться одной из мишеней подобного лечения [74].

МСК опухоли отличаются от здоровых доноров не только фенотипически, но и генетически. В работе по изучению генома МСК КМ больных ММ выявлялись участки с повышенной мутабельностью, где можно предпо-

ложить наличие генов, важных в прогрессии заболевания. При этом мутации МСК необязательно идентичны таковым в опухолевых клетках [91]. Другой причиной гематологических заболеваний может быть экспрессия эндогенных ретровирусов, представляющих из себя не кодирующие последовательности генома и в норме молчащие [92,93]. Активация транскрипции таких областей показана при разных видах рака, в том числе лейкемии, где наблюдалось повышение экспрессии последовательности HERV-K [94].

МСК КМ могут играть роль на разных стадиях развития опухоли [95,96]. Концепция преметастатической ниши предполагает, что ниша специфически изменяется ещё до появления опухолевых клеток за счёт сигналов, попадающих в КМ [97,98]. На ранних стадиях возникновение и рост опухоли могут быть связаны с уже имеющимся нарушением гемопоэза или поддержкой мутантного клона, который может иметь некое конкурентное преимущество, причины которого пока неясны. Существует предположение, что в некоторых случаях возникновение опухоли может быть связано с дефектами в стромальных клетках, что показано в случае миелодиспластического синдрома [99,96]. Так как популяцию МСК КМ можно считать относительно стабильной по локализации, в отличие от гемопоэтических предшественников, возможно формирование колоний МСК, несущих мутации, в определённом участке КМ, где они будут поддерживать рост мутантного гемопоэтического клона [100].

Исследования взаимодействий опухолевых клеток и их стромального окружения в КМ необходимо для разработки новых методов лечения и преодоления резистентности, причины которой зачастую неясны. Име-

ющиеся на данный момент формы терапии опухолей, локализованных в КМ, могут иметь эффект на раковые клетки, но не на клетки микроокружения, которое остаётся изменённым даже после проведённого лечения, что может приводить к ранним рецидивам [79]. В литературе рассматривается такой способ лечения заболеваний в КМ, при котором МСК используются как вектор для доставки растворимых факторов в микроокружение опухоли. Это связано с миграцией МСК в области воспаления согласно градиенту специфических хемокинов, например VEGF, интерлейкин-8, PDGF и других [101,82].

Заключение. Таким образом, МСК КМ представляют собой гетерогенную популяцию клеток, в составе которой есть как небольшое число плюрипотентных клеток, так и частично коммитированные предшественники. Основным направлением дифференцировки МСК КМ является остеогенное, однако при определённых культуральных условиях МСК демонстрируют высокий уровень пластичности, дифференцируясь в другие типы клеток, что является перспективным направлением регенеративной терапии. Гетерогенность МСК КМ при культивировании требует более детального изучения их фенотипа и происхождения, в том числе и для разработки новых методов регенеративной терапии. МСК КМ играют важную роль в патогенезе различных гемопоэтических заболеваний, являясь частью опухолевого микроокружения, черты которого могут сохраняться и после проведённой терапии. Дальнейшее изучение МСК КМ как части стромы, поддерживающей развитие опухоли, необходимо для разработки методов лечения и предотвращения развития ранних рецидивов и резистентности к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Friedensteyn A., Chailakhjan R., Lalykina K. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells // Cell Tissue Kinet. — 1970. — Vol. 3, N4. — P. 393–403.
2. Caplan A. Mesenchymal stem cells // J. Orthop. Res. — 1991. — Vol. 9, N5. — P. 641–650.
3. Horwitz E. M., Le Blanc K., Dominici M. et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. — 2005. — Vo.7, N5. — P. 393–395.
4. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. — 2006. — Vol. 8, N4. — P. 315–317.
5. Galderisi U., Giordano A. The gap between the physiological and therapeutic roles of mesenchymal stem cells // Medicinal Research Reviews. — 2014. — Vol. 34, N5. — P. 1100–1126.

6. da Silva Meirelles L., Chagastelles P. C., Nardi B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all postnatal organs and tissues // *J. Cell Sci.*— 2006.— Vol. 119, N11.— P. 2204–2211
7. Pacini S., Petrini I. Are MSCs angiogenic cells? New insights on human nestin-positive bone marrow-derived multipotent cells // *Front. Cell Dev. Biol.*— 2014.— Vol. 2.— 11 p.
8. Al-Nbaheen M., Vishnubalaji R., Ali D. et al. Human stromal (mesenchymal) stem cells from bone marrow, adipose tissue and skin exhibit differences in molecular phenotype and differentiation potential // *Stem Cell Rev.*— 2013.— Vol. 9.— P. 32–43.
9. Owen M. Marrow stromal stem cells // *Journal of Cell Science* — 1988.— Suppl. 10.— P. 63–76.
10. Muraglia A., Cancedda R., Quarto R. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model // *J. Cell Sci.*— 2000.— Vol. 113 — P. 1161–1166.
11. Russell K. C., Phinney D. G., Barrilleaux B. L. et al. In Vitro High-Capacity Assay to Quantify the Clonal Heterogeneity in Trilineage Potential of Mesenchymal Stem Cells Reveals a Complex Hierarchy of Lineage Commitment // *Stem Cells.*— 2010.— Vol. 28.— P. 788–798.
12. Baksh D., Song L., Tuan R. S. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy // *J. Cell. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 8, N3.— P. 301–316.
13. Bianco P., Robey P. G., Saggio I., Riminucci M. “Mesenchymal” Stem Cells in Human Bone Marrow (Skeletal Stem Cells): A Critical Discussion of Their Nature, Identity, and Significance in Incurable Skeletal Disease // *Hum. Gene Ther.*— 2010.— Vol. 21, N9.— P. 1057–1066.
14. Xe Q, Wan C, Li G. Concise review: Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in Blood // *Stem Cells.*— 2007.— Vol. 25.— P. 69–77.
15. Bonnet P., Delorme B., Lopez A. et al. Multipotential Mesenchymal Stem Cells Are Mobilized into Peripheral Blood by Hypoxia // *Stem Cells.*— 2006.— Vol. 24, N10.— P. 2202–2208.
16. Буравкова Л. Б., Капланский А. С., Андреева Е. Р. и др. Особенности формирования костной мозоли у крыс после введения в область перелома мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, культивированных при различном содержании кислорода // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.*— 2009.— Т. IV, № 3.— С. 52–56.
17. Rankin E. B., Narla A., Park J. K., Lin S. et al. Biology of the Bone Marrow Microenvironment and Myelodysplastic Syndromes // *Mol. Genet. Metab.*— 2015.— Vol. 116, N1–2.— P. 24–28.
18. Pal B., Das B. In vitro Culture of Naïve Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Stemness Based Approach // *Front. Cell Dev.*— 2017.— Vol. 5.— 19 p.
19. Айзенштадт А. А., Енукашвили Н. И., Золина Т. Л. и др. Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.*— 2015.— Т. 7, № 2.— С. 14–22.
20. Kuçi S., Kuçi Z., Kreyenberg H. et al. CD271 antigen defines a subset of multipotent stromal cells with immunosuppressive and lymphohematopoietic engraftment-promoting properties // *Haematologica.*— 2010.— Vol. 95, N4.— P. 651–659.
21. Simmons P. J., Torokstorb B. Identification of stromal cell precursors in human bone-marrow by a novel monoclonal-antibody, Stro-1 // *Blood.*— 1991.— Vol. 78, N1.— P. 55–62.
22. Sobiesiak M., Sivasubramaniyan K., Hermann C. et al. The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase // *Stem Cells Dev.*— 2010.— Vol. 19, N5.— P. 669–677.
23. Deschaseaux F., Gindraux F., Saadi R. et al. Direct selection of human bone marrow mesenchymal stem cells using an anti-CD49a antibody reveals their CD45med, low phenotype // *Br. J. Haematol.*— 2003.— Vol. 122, N3.— P. 506–517.
24. Pinho S., Lacombe J., Hanoun M. et al. PDGFR alpha and CD51 mark human Nestin+ sphere-forming mesenchymal stem cells capable of hematopoietic progenitor cell expansion // *J. Exp. Med.*— 2013.— Vol. 210, N7.— P. 1351–1367.
25. Tormin A., Li O., Brune J. C. et al. CD146 expression on primary nonhematopoietic bone marrow stem cells is correlated with in situ localization // *Blood.*— 2011.— Vol. 117, N19.— P. 5067–5077.
26. Jones E., Schäfer R. Where is the common ground between bone marrow mesenchymal stem/stromal cells from different donors and species? // *Stem Cell Res. Ther.*— 2015.— Vol. 6, N1.— 143 p.
27. D’Ippolito G., Diabira S., Howard G. A., Menei P., Roos B. A., Schiller P. C. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential // *J. Cell Sci.*— 2004.— Vol. 117, N14.— P. 2971–81.
28. Kuroda Y., Kitada M., Wakao S. et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2010.— Vol. 107, N19.— P. 8639–8643.

29. Jiang Y., Jahagirdar B. N., Reinhardt R. L., et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature*.— 2002.— Vol.418.— P. 41–49.
30. Petrini M., Pacini S., Trombi L., et al. Identification and purification of mesodermal progenitor cells from human adult bone marrow // *Stem Cells Develop.*— 2009.— Vol. 18, N6.— P. 857–866.
31. Isern J., García-García A., Martín A. M. et al. The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem cell niche function // *Elife*.— 2014.— Vol.3.— e03696.
32. Morikawa S., Mabuchi Y., Niibe K. et al. Development of mesenchymal stem cells partially originate from the neural crest // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2009.— Vol. 379, N4.— P. 1114–1119.
33. Bani-Yaghoob M., Kendall S. E., Moore D. P. et al. Insulin acts as a myogenic differentiation signal for neural stem cells with multilineage differentiation potential // *Development*.— 2004.— Vol. 131, N17.— P. 4287–4298.
34. Bianco P., Robey P. G., Saggio I., Riminucci M. “Mesenchymal” Stem Cells in Human Bone Marrow (Skeletal Stem Cells): A Critical Discussion of Their Nature, Identity, and Significance in Incurable Skeletal Disease // *Hum. Gene Ther.*— 2010.— Vol. 21, N9.— P. 1057–1066.
35. Zorin V. L., Pulin A. A., Eremin I. I. et al. Myogenic potential of human alveolar mucosa derived cells // *Cell Cycle*.— 2017.— Vol. 16, N6.— P. 545–555.
36. Szaraz P., Gratch Y. S., Iqbal F., Librach C. L. In vitro differentiation of human mesenchymal stem cells into functional cardiomyocyte-like Cells // *J. Visual Exp. JoVE*.— 2017.— Vol. 126.— e55757.
37. Qian Q, Qian H, Zhang X, et al. 5-azacytidine induces cardiac differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by activating extracellular regulated kinase // *Stem Cells Dev.*— 2012.— Vol. 21, N1.— P. 67–75.
38. Sanchez-Ramos J. R. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood // *J. Neurosci. Res.*— 2002.— Vol. 69, N6.— P. 880–893.
39. Shu S. N., Wei L., Wang J. H. et al. Hepatic differentiation capability of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells // *World J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 10, N19 — P. 2818–2822.
40. Chen L. B., Jiang X. B., Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells // *World J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 10, N20.— P. 3016–3020.
41. Mets T, Verdonk G. In vitro aging of human bone marrow derived stromal cells // *Mech. Ageing Dev.*— 1981.— Vol. 16, N1.— P. 81–89.
42. Sivasubramaniyan K, Ilas DC, Harichandan A, et al. Bone marrow-harvesting technique influences functional heterogeneity of mesenchymal stem/stromal cells and cartilage regeneration // *Am. J. Sports Med.*— 2018.— Vol. 46, N14.— P. 3521–3531.
43. Siegel G., Kluba T., Hermanutz-Klein U. et al. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells // *BMC Med.*— 2013.— Vol. 11.— 146 p.
44. Siddappa R., Licht R., van Blitterswijk C. et al. Donor variation and loss of multipotency during in vitro expansion of human mesenchymal stem cells for bone tissue engineering // *J. Orthop. Res.*— 2007.— Vol. 25, N8.— P. 1029–1041.
45. Bara J. J., Richards R. G., Alini M., Stoddart M. J. Concise review: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: Implications for basic research and the clinic // *Stem cells*.— 2014.— Vol. 32, N7.— P. 1713–1723.
46. Sakaguchi Y., Sekiya I., Yagishita K. et al. Suspended cells from trabecular bone by collagenase digestion become virtually identical to mesenchymal stem cells obtained from marrow aspirates // *Blood*.— 2004.— Vol. 104, N9.— P. 2728–2735.
47. DiGirolamo C.M., Stokes D., Colter D. et al. Propagation and senescence of human marrow stromal cells in culture: a simple colony-forming assay identifies samples with the greatest potential to propagate and differentiate // *Br. J. Haematol.*— 1999.— Vol. 107, N2.— P. 275–281.
48. Agata H., Asahina I., Watanabe N. et al. Characteristic change and loss of in vivo osteogenic abilities of human bone marrow stromal cells during passage // *Tissue Eng. Part A*.— 2010.— Vol. 16, N2.— P. 663–673.
49. Rennerfeldt D. A., Van Vliet K. J. Concise Review: When colonies are not clones: evidence and implications of intracolony heterogeneity in mesenchymal stem cells // *Stem Cells*.— 2016.— Vol. 34, N5.— P. 1135–1141.
50. Baxter M. A., Wynn R. F., Jowitt Sn. et al. Study of telomere length reveals rapid aging of human marrow stromal cells following in vitro expansion // *Stem Cells*.— 2004.— Vol. 22, N5.— P. 675–682.
51. Neuhuber B., Swanger S. A., Howard L. et al. Effects of plating density and culture time on bone marrow stromal cell characteristics // *Exp. Hematol.*— 2008.— Vol. 36, N9.— P. 1176–1185.
52. Estrada J., Torres Y., Benguria A. et al. Human mesenchymal stem cell-replicative senescence and oxidative stress are closely linked to aneuploidy // *Cell Death Dis.*— 2013.— Vol. 4.— e691.

53. Ylostalo J., Bazhanov N., Prockop D. J. Reversible commitment to differentiation by human multipotent stromal cells in single cell-derived colonies // *Exp. Hematol.*— 2008.— Vol. 36, N10.— P. 1390–1402.
54. Jones E. A., Kinsey A. E., English A. et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells // *Arthritis & Rheumatism.*— 2002.— Vol. 46, N12.— P. 3349–3360.
55. Liu L., Cheung T. H., Charville G. W., Rando T. A. Isolation of skeletal muscle stem cells by Fluorescence-Activated Cell Sorting // *Nat. Protoc.*— 2015.— Vol. 10, N10.— P. 1612–1624.
56. Айзенштадт А. А., Скажина М. А., Котелевская Е. А. и др. Характеристики мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика человека при длительном культивировании in vitro // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.*— 2015.— Т. 10, № 1.— С. 11–19.
57. Tormin A., Li O., Brune J. C. et al. CD146 expression on primary nonhematopoietic bone marrow stem cells is correlated with in situ localization // *Blood.*— 2011.— Vol. 117, N19.— P. 5067–5077.
58. Péault B. Are mural cells guardians of stemness? from pluri- to multipotency via vascular pericytes // *Circulation.*— 2012.— Vol. 125, N1.— P. 12–13.
59. Caplan A. I. New MSC: MSCs as pericytes are sentinels and gatekeepers // *J. Orthop. Res.*— 2017.— Vol. 35, N6.— P. 1151–1159.
60. Sacchetti B., Funari A., Michienzi S. et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment // *Cell.*— 2007.— Vol. 131, N2.— P. 324–336.
61. Jones E., McGonagle D. Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo // *Rheumatology.*— 2008.— Vol. 47, N2.— P. 126–131.
62. de Souza L. E., Malta T. M., Kashima Haddad S., Covas D. T. Mesenchymal stem cells and pericytes: to what extent are they related? // *Stem cells Dev.*— 2016.— Vol. 25, N24.— P. 1843–1852.
63. Corselli M., Chen C. W., Sun B., Yap S. et al. The tunica adventitia of human arteries and veins as a source of mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.*— 2012.— Vol. 21, N8.— P. 1299–1308.
64. Crisan M., Yap S., Casteilla L. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs // *Cell Stem Cell.*— 2008.— Vol. 3, N3.— 301 p.
65. Covas D. T., Panepucci R. A., Aparecida M. Fontes AM, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts // *Experimental Hematology.*— 2008.— Vol. 36, N5.— P. 642–654.
66. Guimarães-Camboa N., Cattaneo P., Sun Y et al. Pericytes of multiple organs do not behave as mesenchymal stem cells in vivo // *Cell Stem Cell.*— 2017.— Vol. 20, N3.— P. 345–359.
67. Minasi M. G., Riminucci M., De Angelis L. et al. The meso-angioblast: a multipotent, self-renewing cell that originates from the dorsal aorta and differentiates into most mesodermal tissues // *Development.*— 2002.— Vol. 129, N11.— P. 2773–2783.
68. Slukvin I. I., Kumar A. The mesenchymoangioblast, mesodermal precursor for mesenchymal and endothelial cells // *Cell Mol. Life Sci.*— 2018.
69. Fan W., Crawford R., Xiao Y. The ratio of VEGF/PEDF expression in bone marrow mesenchymal stem cells regulates neovascularization // *Differentiation.*— 2011.— Vol. 81, N3.— P. 181–191.
70. Quirici N., Soligo D., Bossolasco P. et al. Isolation of bone marrow mesenchymal stem cells by anti-nerve growth factor receptor antibodies // *Exp. Hematol.*— 2002.— Vol. 30, N7.— P. 783–791.
71. Takashima Y., Era T., Nakao K. et al. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation // *Cell.*— 2007.— Vol. 129, N7.— P. 1377–1388.
72. Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Ругаль В. И. Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.*— 2014.— Т. 7, № 4.— С. 501–510.
73. Kudo-Saito C. Cancer associated mesenchymal stem cells aggravate tumor progression // *Front. Cell Dev. Biol.*— 2015.— Vol. 3.— 23 p.
74. Xu S., De Veirman K., De Becker A. et al. Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutical tool or target? // *Leukemia.*— 2018.— Vol. 32, N7.— P. 1500–1514.
75. André T., Meuleman N., Stamatopoulos B. et al. (2013) Evidences of early senescence in multiple myeloma bone marrow mesenchymal stromal cells // *PLoS ONE.*— 2013.— Vol. 8, N3.— e59756.
76. Xiao P., Heshmati Y., Boudierlique T. et al. Mesenchymal stromal cells, instigator or suppressor for the development of MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia? // *Blood.*— 2016.— Vol. 128, N12.— P. 1488–1488.
77. Ito S., Barrett A. J., Dutra A. et al. Long term maintenance of myeloid leukemic stem cells cultured with unrelated human mesenchymal stromal cells // *Stem Cell Res.*— 2015.— Vol. 14, N1.— P. 95–104.
78. Чубарь А. В., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И. и др. Изменение морфо-функциональных характеристик мезенхимных стромальных клеток костного мозга у больных множественной миеломой // *Сбор-*

- ник материалов всероссийской конференции «StemCellBio-2018: фундаментальная наука как основа клеточных технологий». — С. 113–114. — Тезисы устного доклада.
79. Ругаль В. И., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии // Сибирский научный медицинский журнал. — 2019 — Т. 39, № 1. — С. 112–118.
80. Paunescu V., Bojin F. M., Tatu C. A. et al. Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences // J. Cell Mol. Med. — 2011. — Vol. 15, N3. — P. 635–646.
81. Shiga K., Hara M., Nagasaki T. et al. Cancer-Associated Fibroblasts: Their Characteristics and Their Roles in Tumor Growth // Cancers. — 2015. — Vol. 7, N4. — P. 2443–2458.
82. Khan M., Adil SER., Olson A. L. The role of mesenchymal stem cells in oncology and regenerative medicine // Future Oncol. — 2017. — Vol. 13, N9. — P. 821–831.
83. Laurenzana I., Lamorte D., Trino S. et al. Extracellular Vesicles: A New Prospective in Crosstalk between Microenvironment and Stem Cells in Hematological Malignancies // Stem Cells Int. — 2018. — Vol. 2018. — ID9863194.
84. Sun Z., Wang S., Zhao R. C. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment // Journal of Hematology & Oncology. — 2014. — Vol. 7. — 14 p.
85. Reagan M. R., Rosen C. J. Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction // Nat. Rev. Rheumatol. — 2016. — Vol. 12, N3. — P. 154–168.
86. Bisping G., Leo R., Wenning D. et al. Paracrine interactions of basic fibroblast growth factor and interleukin-6 in multiple myeloma // Blood. — 2003. — Vol. 101, N7. — P. 2775–2783.
87. Han Z., Jing Y., Zhang S. et al. The role of immunosuppression of mesenchymal stem cells in tissue repair and tumor growth // Cell Biosci. — 2012. — Vol. 2. — 8 p.
88. Dong X., Han Z. C., Yang R. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hematologic malignancies // Critical Reviews in Oncology/Hematology. — 2007. — Vol. 62. — P. 105–118.
89. Pruneri G., Ponzoni M., Ferreri A. J. M. et al. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients // British Journal of Haematology. — 2002. — Vol. 118, N3. — P. 817–820.
90. Palumbo A. P., Pileri A., Dianzani U. et al. Altered expression of growth-regulated protooncogenes in human malignant plasma cells // Cancer Res. — 1989. — Vol. 49, N17. — P. 4701–4704.
91. Garayoa M., Garcia J. L., Santamaria C. et al. Mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients display distinct genomic profile as compared with those from normal donors // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, N8. — P. 1515–1527.
92. Iwabuchi H., Kakihara T., Kobayashi T. et al. A Gene Homologous to human endogenous retrovirus overexpressed in childhood acute lymphoblastic leukemia // Leukemia & Lymphoma. — 2004. — Vol. 45, N11. — P. 2303–2306.
93. Patzke S., Lindeskog M., Munthe E., Aasheim H. C. Characterization of a novel human endogenous retrovirus, HERV-H/F, Expressed in Human Leukemia Cell Lines // Virology. — 2002. — Vol. 303, N1. — P. 164–173.
94. Depil S., Roche C., Dussart P., Prin L. Expression of a human endogenous retrovirus, HERV-K, in the blood cells of leukemia patients // Leukemia. — 2002. — Vol. 16, N2. — P. 254–259.
95. Bergfeld S. A., DeClerck Y. A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment // Cancer Metastasis Rev. — 2010. — Vol. 29, N2. — P. 249–261.
96. Aanei C. M., Catafal L. C. Evaluation of bone marrow microenvironment could change how myelodysplastic syndromes are diagnosed and treated // Cytometry A. — 2018. — Vol. 93, N9. — P. 916–928.
97. Manier S., Sacco A., Leleu X., Ghobrial I. M. et al. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression // J. Biomed. Biotechnol. — 2012. — 157496 p.
98. Sceneay J., Mark J., Smyth M. J., Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground // Cancer Metastasis Rev. — 2013. — Vol. 32, N3–4. — P. 449–464.
99. Raaijmakers M. H. G. P., Mukherjee S., Guo S. et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 852–857.
100. Hoggatt J., Kfoury Y., Scadden D. T. Hematopoietic stem cell niche in health and disease // Annu Rev. Pathol. — 2016. — Vol. 11. — P. 555–581.
101. Tehrani R. M., Verdi J., Nouredini M. et al. Mesenchymal stem cells: A new platform for targeting suicide genes in cancer // J. Cell Physiol. — 2018. — Vol. 233. — P. 3831–3845.

Работа поддержана грантом РНФ 15-15-20026, грантом Президента РФ для государственной поддержки молодых российских учёных № МК-6706.2018.7 и программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии», раздел Программы-IV: «Клеточная биология, включая стволовые клетки».

Каральник Б. В.¹, Рамм А. Н.²¹ Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Х. Жуматова, Алматы, Филиал Национального центра общественного здравоохранения, Астана;² Филиал компании Pfizer Export B. V. в Казахстане, Алматы, КазахстанИММУНОСУПРЕССИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ
И ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАЩИТЫ ПАЦИЕНТОВ ОТ ИНФЕКЦИЙ ВАКЦИНАЦИЕЙKaralnik B. V.¹, Ramm A. N.¹ Scientific Center of Hygiene and Epidemiology named after H. Zhumatov, Almaty, Branch of the National Center for Public Health, Astana;² Pfizer Export B. V. (branch in Kazakhstan), Almaty, KazakhstanIMMUNOSUPPRESSION: THE NEED AND OPPORTUNITY
TO PROTECT PATIENTS AGAINST INFECTIONS BY VACCINATION

Резюме. Иммуносупрессия, обусловленная многими заболеваниями и/или необходимыми средствами лечения, приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, более тяжёлому их течению, более частым инвалидизации и летальности. Защита таких пациентов от инфекций методами вакцинации уменьшает указанные риски. В обзоре обсуждаются используемые сегодня дефиниции «целевые группы» и «группы риска». На многих примерах представлены размеры наносимого инфекциями урона в группах риска (пациенты с иммуносупрессией) в сравнении с уроном в общей популяции, возможности и оценка эффективности вакцинации групп риска. По результатам различных исследований рассмотрены особенности схем вакцинации групп риска в сравнении с вакцинацией целевых групп в общей популяции.

Ключевые слова: иммуносупрессия, инфекции, урон от инфекций, вакцинация, эффективность.

Abstract. Due to huge number of diseases and/or necessary of their treatment, immunosuppression leads to increased susceptibility to infections, their more severe course, more frequent disability and mortality. Protecting these patients from vaccine-preventable infections reduces these risks. The review discusses the definitions of “target groups” and “risk groups” used today. Many examples show the size of damage caused by infections in risk groups (patients with immunosuppression) in comparison with damage in the general population, the possibilities and evaluation of the effectiveness of vaccination of risk groups. According to the results of various studies, the features of vaccination schemes of risk groups were considered in comparison with vaccination of target groups in the general population.

Key words: immunosuppression, infections, damage from infections, vaccination, effectiveness.

Группы риска и целевые группы. Группы риска — многозначное понятие. В медицинском аспекте такие группы включают людей, у которых имеется повышенный, в сравнении с общей популяцией, риск инфекционных заболеваний, связанный с состоянием организма (иммуносупрессия), возрастом, местом постоянного или временного проживания, характером работы. Наиболее высокий относительный ущерб инфекции наносят в группах людей с иммуносупрессией, обусловленной различными патологическими состояниями, применяемой по необходимости иммуносу-

прессивной терапией и возрастом старше 65 лет. Существенное уменьшение риска, обусловленного повышенной вероятностью инфекционной патологии, возможно путём профилактической вакцинации против инфекций, наносящих серьёзный урон (тяжесть заболевания, инвалидизация, летальность).

Исторически, до разработки вакцин, группой риска для многих инфекций являлось все население или определённые возрастные группы. Только проведение массовой иммунизации разработанными вакцинами коренным образом изменило ситуацию. В на-

стоящем обзоре на основе анализа примеров ущерба от инфекций и эффективности вакцинации рассмотрены основные принципы, на основании которых разработаны правила вакцинации групп риска, в которых урон обусловлен иммуносупрессией. Дефекты иммунной системы (иммунокомпрометация) могут быть вызваны различными причинами: врождённые дефекты (первичные иммунодефициты) и вторичные иммунодефициты, вызванные заболеваниями и/или средствами их лечения. Люди этих групп особенно часто становятся мишенью возбудителей различных инфекционных заболеваний и нередко погибают не от основного заболевания, а от присоединившихся инфекций.

В календарях прививок различных стран предусмотрена массовая вакцинация целевых групп населения. В чем различие понятий «целевая группа» и «группа риска»? До введения иммунизации детей против коклюша, дифтерии, кори, краснухи, паротита, пневмококковой и ротавирусной инфекций, а в ряде стран и против некоторых других заболеваний, все дети с некоторыми возрастными вариациями являлись группой риска. Как только в стране реализовано решение о массовой вакцинации детей против этих инфекций, их рассматривают как целевые группы для иммунизации против этих инфекций. Пока это решение не принято, дети остаются группой риска по таким инфекциям. Таким образом «группа риска» может быть охарактеризована как научно-медицинское понятие, а «целевая группа» — как понятие организационно-медицинское.

Такие дефиниции указанных понятий не исключают того, что каждая целевая группа состоит из лиц с разным уровнем риска заражения. Люди целевой группы с повышенным, в сравнении со средним возрастным уровнем, риском заражения из-за иммуносупрессии или некоторых морфологических нарушений, представляют группы риска в составе общей целевой группы. Они должны быть вакцинированы не только в приоритетном порядке, но и с соблюдением всех дополнительных правил, предусмотренных для таких пациентов. Также в приоритетном порядке следует вакцинировать группы риска, даже если они по тем или иным причинам не включены в состав целевых групп.

Два объективных фактора определяют эти группы как группы риска:

1. повышенная восприимчивость таких людей к инфицированию, более значительная тяжесть заболевания и более высокий уровень летальности в результате инфекционного заболевания и
2. более частый контакт с источниками инфекции из-за частых контактов с медицинской средой [1].

Имеется субъективный фактор, усугубляющий риск в этих группах — нередко врачи общей практики и узкие специалисты, в результате недостаточной осведомлённости, считают состояние таких людей противопоказанием для вакцинации и в результате оставляют их беззащитными от инфекций, которые можно предотвратить вакцинацией [2–5].

К группам повышенного риска из-за ослабленного иммунитета относят детей и взрослых с врождёнными иммунодефицитами, а также лиц с различными вторичными иммунодефицитами (инфекция ВИЧ, онкологические заболевания, пациенты с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и органов, больных серповидно-клеточной анемией, аспления и гипоспленизмом, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, пациенты с аутоиммунной патологией, люди в возрасте старше 65 лет и некоторые другие) [5]. Для пациентов многих из этих групп факторами, подавляющими иммунную защиту, являются не только основные заболевания *per se*, но и применяемая для их лечения иммуносупрессивная терапия (онкологические больные, пациенты с трансплантацией, пациенты с аутоиммунной патологией).

Урон от инфекций в группах риска. Анализ многочисленных исследований однозначно показывает, что урон от инфекций в этих группах значительно превышает соответствующие показатели в общей популяции и варьирует в зависимости от особенностей группы (врождённый или приобретённый иммунодефицит, причины иммунной недостаточности — основное заболевание, его терапия, возраст) и особенностей возбудителя инфекции. Ниже приведены примеры значительного урона от инфекций в группах риска.

Известно, что цитотоксическая химиотерапия, например, рака повреждает гуморальные и клеточные механизмы иммунной защиты — систему комплемента, продукцию иммуноглобулинов, Т-лимфоциты, моноци-

ты/макрофаги, нейтрофилы, целостность кожи и слизистых оболочек [6]. Это ведёт к повышению восприимчивости к различным инфекционным агентам и связанному с этим повышенному риску летальности. Как правило, иммуносупрессия при гематологических опухолевых заболеваниях более выражена, чем у пациентов с солидными опухолями [7]. Это давно продемонстрировано при вакцинации против гриппа онкологических больных после радиационной терапии — протективные титры антител могут быть получены у 80–90 % пациентов с солидными опухолями, но лишь у 30–40 % пациентов с лимфомой [8].

Большинство реципиентов аллогенных и значительная часть — аутологичных трансплантатов теряет имеющийся в результате предшествующей вакцинации иммунитет против полиомиелита, столбняка, дифтерии, кори, гемофильной и пневмококковых инфекций [9–11]. Тогда же выяснили, что спустя 6 месяцев после прекращения цитотоксической химиотерапии удовлетворительное функционирование иммунной системы восстанавливается. Это даёт возможность прекратить профилактическое применение антибиотиков и начать вакцинацию [12]. Развитие хронической болезни «трансплантат против хозяина» препятствует восстановлению иммунных функций у реципиентов трансплантата [11].

У пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток имеется высокий риск развития опасных для жизни пневмококковых инфекций. Это в первую очередь относится к пациентам с пересадкой аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, осложнённой хронической болезнью трансплантат против хозяина. Риск инвазивных пневмококковых инфекций у них не менее, чем в 20–30 раз выше по сравнению с общей популяцией [13–15].

После трансплантации солидных органов риск опухолей, индуцированных папиллома-вирусами, в 20–100 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [16].

По данным ретроспективного анализа, частота туберкулёза у пациентов после трансплантации солидных органов в 20–74 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции, а летальность достигает 30 % [17]. В Бразилии после трансплантации печени или почки среди всех оппортунистических

инфекций (протозойных, грибковых, вирусных, бактериальных) 2 % случаев приходится на туберкулёз [18]. В США у 25 % реципиентов солидных органов брюшной полости развились оппортунистические инфекции, из них у 53 % эти заболевания возникли в первые 6 месяцев после трансплантации [19].

Инвазивные пневмококковые инфекции являются одной из самых значимых причин заболеваемости и летальности среди пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: 0.9–2.25 % после аллотрансплантации и 0.4–0.6 % после аутоотрансплантации [20–22].

При раке лёгких ведущими причинами смерти являются как основное заболевание, так и инфекционные осложнения — пневмония и сепсис [23–25]. Показатели госпитализации и летальности при этих оппортунистических инфекциях значительно выше, чем в общей популяции [26]. Микробиологический анализ мокроты таких пациентов в Турции был положительным в 77,3 %. Чаще всего выделяли *Aspergillus fumigatus* (23.9 %), *Haemophilus influenzae* (14.1 %), *Pseudomonas aeruginosa* 13.0 %, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* (по 9.8 %), *Streptococcus pneumoniae* (8.7 %), *Staphylococcus aureus* (6.5 %), *Escherichia coli* (4.3 %), *Staphylococcus epidermidis* и *Enterobacter cloacae* (по 3.3 %). По одному случаю пришлось на *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis* и *Moraxella osloensis* [2.7].

В группах риска большой урон наносят и так называемые «детские» инфекции. Например, при кори у детей с раком в 58 % случаев развился пневмонит, в 20 % случаев энцефалит и в 8 % — оба эти осложнения, а летальность достигала 55 % [28, 29].

При аутоиммунной патологии риск инфекционных заболеваний также очень высок. Существенно возрастает такой риск при аутоиммунных ревматических заболеваниях [30, 31]. У больных ревматоидным артритом из-за тяжести инфекций вдвое увеличивает риск госпитализаций [32, 33]. При системной красной волчанке инфекции — одна из главных причин летальности [34]. В Иране установили, что инфекции явились причиной смерти больных системной красной волчанкой в 12.1 % случаев [35].

Группой риска являются также лица любого возраста с асплинией и нарушениями функции селезёнки (гипоспленизм). Это обуслов-

лено тем, что селезёнка представляет собой не только депо крови, но является органом гемопоэза. Впервые нарушение иммунного ответа после спленэктомии было обнаружено ещё в 1919 г в эксперименте на крысах [36]. Гипоспленизм ведёт к повышенному, особенно у детей, риску сепсиса, вызванного бескапсульными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

К группам риска обоснованно относят и пожилых людей. В США выяснили, что грипп является существенной причиной госпитализации и смерти среди пожилых людей [37]. Например, в период сезонных подъёмов заболеваемости 1976–2007 г.г. ежегодная рассчитанная средняя оценка числа смертей от гриппа среди лиц старше 65 лет в США составила 21098, в группе лиц младше 19 лет — 124, в группе лиц 19–64 лет — 2385 случаев [38, 39]. Непропорционально высокий показатель летальности у лиц старше 65 лет ещё более выражен в группе старше 75 лет [40]. Это обусловлено сниженным, в сравнении с группами молодых, иммунным ответом на любой чужеродный антиген, в том числе, на вирусы гриппа [41].

Возбудителями инфекций в группах риска могут быть не только патогены, но и различные условно патогенные организмы. Например, у пациентов после алло- и ауто-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при нейтропении из крови выделяли различные грамотрицательные (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) и грамположительные (коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*) бактерии, а также различные виды *Candida* [42]. При этом спектр возбудителей изменяется в динамике и зависит от характера трансплантата. Так, выделение из крови грам(–) бактерий после аллотрансплантации увеличилось с 1,4 % в 2002 г. до 6,4 % в 2014 г., а после аутотрансплантации — с 3,6 % до 7,4 %, соответственно. Напротив, число выделений грам(+) бактерий после аутотрансплантации за тот же период уменьшилось с 12,3 % до 8,5 %.

Изменения спектра возбудителей у пациентов с трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток были отмечены и в более ранние годы. В период 1960–1970 г.г. оппортунистические инфекции были

вызваны преимущественно грам(–) бактериями [43], а с 1980 у пациентов с гематологическими онкологическими заболеваниями и солидными опухолями начался подъём частоты грам(+) бактерий. Но в Ахмадабаде (Индия) у детей с онкогематологическими заболеваниями при химиотерапии в 2011 г. среди бактериальных изолятов преобладали (78 %) грам(–) бактерии: *Escherichia coli* (43.0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (17,4 %), *Klebsiella pneumoniae* (17,4 %), а *Staphylococcus aureus* выделили в 22,2 % случаев [45]. В обзоре S. Vento и F. Cainelli [6] отмечено, что с конца 1960 до начала 1980 г.г. в структуре бактериальных оппортунистических инфекций у больных раком с нейтропенией преобладали грам(–) бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, и особенно *Pseudomonas aeruginosa*), но уже в середине 1980 г.г. существенно возросла, до 60–70 %, доля грам(+) моноэтиологических инфекций (коагулазонегативные стафилококки, зелёнющие стрептококки, *Staphylococcus aureus*). Причины сдвига возбудителей в структуре оппортунистических бактериальных инфекций могут быть связаны, как отмечено в данном обзоре, с более агрессивной химиотерапией и, как следствие, с более частым развитием воспаления слизистых, с более длительной нейтропенией, широким применением сердечных катетеров, использованием антагонистов H_2 рецепторов и профилактическим применением фторхинолонов для профилактики инфекций, вызванных грам(–) бактериями. Но полного представления о причинах рассматриваемого сдвига ещё нет [6].

Приведённые в этом разделе факты о существенно более значительном уроне от инфекционных заболеваний в группах риска из-за иммуносупрессии в сравнении с общей популяцией обосновывают важную роль вакцинопрофилактики в этих группах.

Эффективность вакцинации групп риска в предупреждении контролируемых инфекций. Вакцинация иммунокомпрометированных лиц важна по двум причинам. Во-первых, она обеспечивает защиту пациента с иммуносупрессией от серьёзных инфекций, во-вторых, способствует уменьшению в общей популяции источников инфекции [46]. Возможность и безопасность вакцинации различных групп риска, обусловленного иммуносупрессией, продемонстрирована многими не только конкретными исследованиями, но

и отчётами по результатам контролируемых, с двойным слепым контролем, многоцентровых испытаний и анализом массива полученных данных методами мета-анализа.

Эффективность вакцинации таких пациентов определяется природой и степенью иммуносупрессии [46]. Ниже приведены примеры, демонстрирующие возможность, эффективность и необходимость защиты от инфекций групп риска из-за иммуносупрессии методами вакцинации и ряда особенностей проведения вакцинации этих групп.

Одной из групп риска являются пациенты после трансплантации. У реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, если они не ревакцинированы после трансплантации, титры антител против возбудителей контролируемых инфекций снижены [21, 47]. Даже если у таких пациентов общее количество В-лимфоцитов восстановилось, восприимчивость к возбудителю инфекции может остаться повышенной из-за недостаточного антигенспецифического ответа вновь образованными В-лимфоцитами [21, 47]. Присоединение инфекций и обусловленного ими воспаления приводит к дисфункции аллотрансплантата и к более длительному приживлению. По данным анализа более 50000 пересадок почки показано, что, несмотря на сниженную из-за иммуносупрессивной терапии эффективность вакцинации таких пациентов, вакцинация против гриппа привела к уменьшению риска отторжения аллотрансплантата и летального исхода в течение первого года после трансплантации [48]. Частота бактериальной пневмонии у пациентов после трансплантации органов также снижалась после вакцинации против гриппа [49, 50]. В недавнем исследовании показано, что вакцинация детей и подростков против пневмококковых инфекций одной дозой Prevenar 13 после проведённой терапии рака безопасна и иммунологически эффективна, независимо от предыдущих иммунизаций против этих оппортунистических инфекций [51].

Необходимость вакцинации групп риска ещё более важна при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, которые следует рассматривать как дополнительные предикторы вакцинации. Например, выявлено, что у онкологических пациентов такими предикторами являются хроническая обструктивная болезнь лёгких и диабет [26].

Анализ многих исследований выявил, что

ответ на полисахарид-белковые конъюгаты в период 3–12 месяцев после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток зависит от возраста пациентов, типа вакцины и наличия/отсутствия болезни «трансплантат против хозяина» [21, 22]. Ответ на конъюгированные полисахарид-белковые вакцины выше, чем на полисахаридные [21, 52, 53].

Показано, что эффективность ответа на вакцины зависит также от срока иммунизации после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Так, вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 7 (3 дозы), начатая через 9 месяцев после трансплантации с последующим, через 18 месяцев, введением бустерной дозы полисахаридной вакцины Пневмо 23, обеспечила через 24 месяца более высокие уровни антител, чем вакцинация Превенар 7, начатая через 3 месяца после трансплантации с последующим, через 12 месяцев, введением бустерной дозы Пневмо 23 [54].

По данным ряда исследований, эффективность иммунизации против пневмококковых инфекций вакцинами Пневмо 23 и Превенар 7 пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями зависит от применяемой схемы иммуносупрессивной терапии [30, 55–59]. Вакцинация Превенар 13 оказалась эффективной и безопасной у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [60, 61].

Безопасность вакцинации живыми вакцинами в группах риска ранее вызывала серьёзные опасения из-за возможной реактивации аттенуированного патогена в вирулентный исходный штамм из-за иммуносупрессии пациентов. В то же время было выяснено, что у предварительно иммунизированных детей, позднее получивших иммуносупрессивную терапию в связи с острой лейкемией, быстро снижается активность антител к вирусам кори, краснухи и паротита [62]. Если такие дети после иммуносупрессивного лечения имели контакт с больными этими инфекциями, авторы данного исследования, выполненного более 20 лет назад, рекомендовали с целью их защиты от инфекции вводить им гамма глобулин.

Полученные в ряде исследований результаты показали, что вакцинация после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достаточно эффективна [63–68]. Если

инактивированные вакцины против ветрянки ещё не лицензированы, вакцинацию 2 дозами живой вакцины рекомендовано проводить серонегативным пациентам при условии, что у них нет болезни «трансплантат против хозяина», через 2 года после трансплантации и не ранее, чем через год после проведения иммуносупрессивной терапии [69, 70].

При вспышках кори аналогичные рекомендации обоснованы для пациентов с трансплантацией без стабильной иммуносупрессии или хронической болезни «трансплантат против хозяина» [64, 67, 71].

Живые вакцины у пациентов при намеченной трансплантации солидных органов можно применять, если у них нет иммуносупрессии и до трансплантации остаётся не менее 4 недель [70]. При разработке рекомендаций по применению живых вакцин в группах риска, обусловленного иммуносупрессией, особенно важно учитывать не только срок вакцинации и особенности статуса конкретного пациента, но и специфичность вакцины и уровень риска инфицирования. Так, хотя применять живую вакцину против *Herpes zoster* после трансплантации солидных органов в целом не рекомендуется [5], у пациентов с пересаженной печенью или почкой при минимальной иммуносупрессии и отсутствии недавнего нарушения функции/отторжения трансплантата применение данной вакцины рекомендовалось из-за наивысшего риска заражения этим вирусом [70]. Сегодня, когда разработана и уже начала применяться инактивированная вакцина против *Herpes zoster*, методом выбора для защиты пациентов с иммуносупрессией, конечно, станет применение инактивированной вакцины.

В случаях, когда у реципиентов солидных органов после трансплантации живые вакцины применять не рекомендуется, а до трансплантации времени для иммунизации всеми предусмотренными по возрасту вакцинами, включая живые, не хватает, приоритетно начинать иммунизировать живыми вакцинами не менее, чем за 3 месяца до трансплантации [72].

Проанализировав результаты различных исследований, S. Cesaro и соавт. отметили, что все авторы пришли к выводу о необходимости вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями до начала иммуносупрессивной терапии [73]. К аналогичному заключению пришли авторы и многих других

аналитических обзоров, и конкретных исследований.

Анализ публикаций и имеющихся рекомендаций по вакцинации групп риска показывает, что при разработке схем вакцинации групп риска, обусловленного иммуносупрессией, важно учитывать ряд факторов:

1. Эпидемиологические факторы (распространённость инфекции среди общей популяции, включая носительство патогена; урон от заболевания — инвалидизация, летальность, финансово-экономический и социальный ущерб среди общей популяции; сведения об этиологии инфекций среди пациентов групп риска и уроне от этих инфекций; особенности путей передачи возбудителей таких инфекций — респираторный, фекально-оральный и др.),
2. Иммунологические факторы (особенности иммунодефицита — врождённый или приобретённый; дефектные звенья иммунной системы; глубина иммунодефицита; сведения о предшествующей вакцинации),
3. Клинико-иммунологические показатели (роль основного заболевания и применяемой иммуносупрессивной терапии в развитии иммунодефицита; роль терапии противоопухолевыми моноклональными антителами в индукции протективного ответа на вакцины),
4. Научно-организационный фактор (наличие лицензированных вакцин против инфекций, наносящих серьёзный урон пациентам групп риска),
5. Биотехнологическая характеристика имеющихся вакцин (живые аттенуированные или различные инактивированные, наличие в них иммуномодуляторов),
6. Клинико-иммунологическая оценка оптимального времени вакцинации (зависимость от времени трансплантации или начала/окончания иммуносупрессивной терапии; возможное уменьшение, ещё до проведения иммуносупрессивной терапии или трансплантации, уровня иммунной защиты пациента, обусловленного предшествующей вакцинацией; уменьшение иммунологической и протективной эффективности вакцинации, включая длительность защиты от инфекции у иммунокомпрометированных лиц),

7. Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика роли иммунокомпетентного окружения и его специфической защиты в оценке риска инфицирования иммунокомпрометированных лиц (данные об оптимальном времени проведения вакцинации лиц, контактирующих с пациентом, в зависимости от времени трансплантации или начала/окончания иммуносупрессивной терапии у иммунокомпрометированных пациентов; возможность или невозможность вакцинации живыми вакцинами до/после трансплантации с учётом особенностей трансплантата (гемопоэтические стволовые клетки или солидные органы).

При разработке правил вакцинации групп риска, обусловленного иммуносупрессией, перечисленные факторы оценивают в комплексе. Приведённые ниже примеры иллюстрируют важность комплексного подхода.

Так, необходимо учитывать особенности различных категорий лиц с иммуносупрессией. Иммунные дефициты у детей часто являются результатом генетических дефектов. Иммунодефициты у онкобольных являются результатом как основного заболевания, так и противоопухолевой терапии. Наивысший риск заражения реципиентов трансплантатов обычно имеет место вскоре после пересадки. Лица, которые получают аллогенные трансплантаты гемопоэтических стволовых клеток, являются группой с наиболее глубокой иммунокомпрометацией, обусловленной различными механизмами, которые изменяются в динамике после трансплантации. Реципиенты солидных органов могут быть иммуносупрессированы ещё до трансплантации, хотя основной причиной иммуносупрессии являются подавляющие Т-клетки препараты, назначаемые для профилактики и лечения отторжения трансплантата [74].

Особенно важно, из-за лёгкости передачи возбудителя, вакцинировать группы иммуносупрессированных пациентов против инфекций, возбудители которых передаются респираторным путём (пневмококковые инфекции, грипп, коклюш, дифтерия, корь, краснуха, паротит, ветряная оспа).

Наряду с вакцинацией, рекомендованной для групп риска, обусловленного иммуносупрессией, пациентов следует защищать даже от опасных для них контактов с невакцини-

рованными членами семьи и другими лицами, находящимися в их близком окружении. Поэтому лицам из близкого окружения иммунокомпрометированного пациента также целесообразно проводить вакцинацию. В конкретных случаях могут применяться особые рекомендации. Например, лицам с иммунодефицитом не рекомендуют посещать территории с природноочаговыми инфекциями. Рекомендация пациентам с иммунодефицитом не посещать территории, эндемичные по жёлтой лихорадке, является вынужденным решением, поскольку живую вакцину против этой инфекции вообще нельзя вводить людям с выраженным иммунодефицитом. Другой пример: иммунокомпрометированный человек не должен в течение определённого времени контактировать с иммунокомпетентным человеком, иммунизированным живой вакциной; более того, иммунокомпрометированный человек не должен контактировать даже с ползунками/памперсами младенца, иммунизированного живой ротавирусной вакциной, если от момента вакцинации ребёнка прошло менее 4 недель (период выделения с фекалиями живого вакцинного вируса) [5].

Если в терапию онкобольных, кроме химио-, радиотерапии, включены препараты противоопухолевых моноклональных антител (например, ритуксимаб при неходжкинских лимфомах или алемтузумаб при хроническом лимфолейкозе и кожной Т-клеточной лимфоме), они ограничивают эффективность вакцинации против инфекций [75, 76]. Это обусловлено подавлением всех CD20+ В-лимфоцитов ритуксимабом и всех CD52+ зрелых лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток — алемтузумабом соответственно, поскольку такие маркеры имеют не только малигнизированные, но и нормальные иммунные клетки указанных популяций. Следовательно, иммуносупрессия сопровождается необходимым лечебным эффектом и этого лечения. Поэтому у таких пациентов нужно особенно тщательно выбирать оптимальное сочетание времени вакцинации и применения вышеуказанных препаратов антител в качестве компонента противоопухолевой терапии.

Выше уже отмечено, что одним из факторов, определяющих разработку и эффективность рекомендаций по вакцинации групп риска, является оценка распространённости

конкретной инфекции, включая носительство её возбудителя, в общей популяции и в группах риска. По данным одного канадского исследования [77], из выделенных из крови больных инвазивной пневмококковой инфекцией серотипов пневмококка, соответствующих составу вакцины Пневмо 23 в Торонто, более трети отсутствовали в составе вакцины Превенар 13. Авторы рассматривают свои результаты как основание для более широкого применения вакцины Пневмо 23 у иммуносупрессированных детей старше 2 лет. Однако при этом необходимо чёткое указание на необходимость предварительной, до введения Пневмо 23, иммунизации конъюгированной пневмококковой вакциной детей в возрасте, когда иммунный ответ на полисахариды ещё не развивается или слабо выражен даже у иммунокомпетентных детей. Это тем более важно, если рекомендация относится к детям с дефектами иммунитета. Например, в рекомендациях IDSA и других у детей с хроническими воспалительными заболеваниями и намеченной иммуносупрессивной терапией, начиная с 2-летнего возраста, применение Пневмо 23 предусмотрено через 8 недель после предварительного введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и по-

вторно через 5 лет [5 и др.]. В то же время приведённый пример канадского исследования [77] демонстрирует важность учёта этиологической структуры инфекций в популяции и в группах риска в комплексе с учётом роли других факторов для разработки правил вакцинации. При этом обязательно нужно учитывать возрастные особенности развития иммунного ответа на полисахаридные, белковые или белок-полисахарид конъюгированные иммуногены.

Таким образом, несмотря на то, что эффективность вакцинации при иммуносупрессии меньше, чем в общей популяции, вакцинация в значительной степени снижает урон от инфекций и в группах иммуносупрессированных лиц. При этом очевидна целесообразность дальнейшего совершенствования вакцин, способов и схем их введения с целью повышения эффективности вакцинации иммуносупрессированных лиц.

С учётом очень значительного относительного урона от инфекций при иммуносупрессии, превышающего таковой в общей популяции, вакцинацию лиц с иммуносупрессией следует рассматривать как приоритетную. Поэтому важно в формируемый заказ на поставку вакцин включать не только целевые группы, но и группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients// Clin Infect Dis 2000; v.30:857–869. <https://doi.org/10.1086/313823>
2. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and review of the evidence. Rheumatology (Oxford) 2002; v.41: 937–941. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.937>
3. Bridges MJ, Coady D, Kelly CA, Hamilton J, Heycock C. Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis// Ann Rheum Dis 2003; v.62 № 7:680–681. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.7.685>;
4. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. Medicine (Baltimore). 2016 Jul; 95(27): e4012. Published online 2016 Jul 8. doi: 10.1097/MD.00000000000004012;
5. Rubin L. G., Levin M. J., Ljungman P., Davies E. G., Avery R. et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309–18. doi: 10.1093/cid/cit816.
6. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment// Lancet Oncology 2003 v.4: 595–604. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01218-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01218-X);
7. Yaguchi T, Kawakami Y. Cancer-induced heterogeneous immunosuppressive tumor microenvironments and their personalized modulation. Int Immunol. 2016 Aug;28(8):393–9. doi: 10.1093/intimm/dxw030. Epub 2016 Jul 8.
8. Shildt, R. A., Luedke, D. W., Laham, M. N., Kasai, G. and El-Beheri, S. (1979), Antibody response to influenza immunization in adult patients with malignant disease. Cancer, 44: 1629–1635. doi:10.1002/1097-0142(197911)44:5 <1629::AID-CNCR2820440514 >3.0.CO;2-7

9. Danerseau AM, Robinson JL. Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs. *World J Pediatr.* 2008 Nov;4(4):254–8. doi: 10.1007/s12519-008-0047-1. Epub 2008 Dec 23.
10. Ljungman, P., Lewensohn-Fuchs, I., Hammarstrom, V., Aschan, J., Brandt, L., Bolme, P., Lonnqvist, B., Johansson, N., Ringden, O., & Gahrton, G. (1994). Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 84(2), 657–663.
11. Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Apr;23(7):637–46.
12. Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1992 Mar 15;69(6):1481–6.
13. Engelhard, D., Cordonnier, C., Shaw, P. J., Parkalli, T., Guenther, C., Martino, R., Dekker, A. W., Prentice, H. G., Gustavsson, A., Nurnberger, W., Ljungman, P. and the Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT) (2002). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *British Journal of Haematology*, 117: 444–450. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03457.x
14. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, McGeer A. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Apr;41(8):743–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705964. Epub 2008 Jan 7.
15. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, Larsen S, Gilroy N. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014 Oct;16(5):751–9. doi: 10.1111/tid.12268. Epub 2014 Jul 21.
16. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant.* 2008 Jan;8(1):9–14. Epub 2007 Dec 18. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02051.x
17. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 15;40(4):581–7. Epub 2005 Jan 25. <https://doi.org/10.1086/427692>
18. Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girão ES et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Trop Med Int Health.* 2011 Sep;16(9):1134–42. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02816.x.
19. Helfrich M, Dorschner P, Thomas S, Stosor V, Ison MG. A retrospective study to describe the epidemiology and outcomes of opportunistic infections after abdominal organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017 Jun;19(3). doi: 10.1111/tid.12691.
20. Hammarström V, Pauksen K, Azinge J, Oberg G, Ljungman P. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influences of graft versus host reaction. *Support Care Cancer.* 1993 Jul;1(4):195–9.
21. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(8):521–6. doi: 10.1038/bmt.2009.263.
22. Kennedy LB, Li Zh, Savani BN, Ljungman P. Measuring immune response to commonly used vaccination in adult recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1614–1621. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.006.
23. Wong A1, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ. Increased risk of invasive pneumococcal disease in hematological in solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect.* 2010 Dec;138(12):1804–10. doi: 10.1017/S0950268810000919.
24. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Dec;136(12):1552–7. doi: 10.5858/arpa.2011-0521-OA.
25. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunocompromised adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2: CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
26. Alkan A, Karci E, Yaşar A, Tuncay G, Köksoy EB et al. Vaccination in oncology practice and predictors. *Support Care Cancer.* 2017 Sep;25(9):2677–2682. doi: 10.1007/s00520-017-3675-y.
27. Avcı N, Hartavi M, Kaçan T, Bayındır M, Avcı M et al. Retrospective analysis of the microbiological spectrum of pneumonia in Turkish patients with lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016;20(1):63–6. doi: 10.5114/wo.2016.58502.
28. Kaplan LI, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA.* 1992 Mar 4;267(9):1237–41.
29. Ward EM, Flowers CR, Gansler T, Omer SB, Bednarczyk RA. The importance of immunization in cancer prevention, treatment and survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2017 Sep;67(5):398–410. doi: 10.3322/caac.21407.

30. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, antitumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1016–26. doi: 10.1002/acr.22246.
31. Rakoczi E, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017 Sep 14;3(2): e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
32. Hernández-Cruz B, Cardiel MH, Villa AR, Alcocer-Varela J. Development, recurrence and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):1900–7.
33. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar; 66(3): 308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265
34. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):345–51.
35. Gharibdoost F, Akbarian S, Akbarian M, Shahram F, Nadji A et al. Evaluation of the mortality in systematic lupus erythematosus (SLE) analysis Of 2021 patients. *Acta Medica Iranica* 2003. 41(1):62–65.
36. Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective of deficient splenic function. *Br J Haematol*. 2015 Dec;171(5):683–94. doi: 10.1111/bjh.13660.
37. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003 Jan 8;289 (2):179–86.
38. CDC. Estimates of death associate with seasonal influenza — United States, 1976–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; v.59:1057–1062;
39. CDC. Prevention and control of seasonal Influenza with vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016–17 influenza season//*MMWR*2016 v.65 № 5:1–53;
40. Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population *Arch Intern Med*. 2005 Feb 14;165(3):265–72. DOI: 10.1001/archinte.165.3.265
41. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, Gross P, Munk G et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol*. 2002 Jan-Mar;37(2–3):427–39.
42. Weisser M, Theilacker C, Tschudin Sutter S, Babikir R, Bertz H et al. Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). *Clin Microbiol Infect*. 2017 23(11):854–859. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.020. Epub 2017 Mart 31.
43. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Jun;41 Suppl D:13–24.
44. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1103–10. DOI: 10.1086/374339
45. Karanwal AB, Parikh BJ, Goswami P, Panchal HP, Parekh BB and Patel KB. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013 Apr-Jun; 34(2): 85–88. doi: 10.4103/0971–5851.116184
46. Ministry of Health. 2017. Immunisation Handbook 2017. Wellington: Ministry of Health. Available at: <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017> (accessed 08.03.2018)
47. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Mar; 7(2):193–203. doi: 10.1586/eci.10.103.
48. Tomblyn M1, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143–238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
49. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1192–7. doi: 10.2215/CJN.05430610.
50. Perez-Romero P, Aydillo TA, Perez-Ordoñez A, Muñoz P, Moreno A et al. Reduced incidence of pneumonia in influenza-vaccinated solid organ transplant recipients with influenza disease. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18(12): E533–40. doi: 10.1111/1469–0691.12044. Epub 2012 Oct 19.

51. Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC, Steed SK, Thornton RB et al. Immunogenicity and safety of single-dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients. *Cancer*. 2017 Nov 1;123(21):4215–4223. doi: 10.1002/cncr.30764. Epub 2017 Jul 11.
52. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1392–401. doi: 10.1086/598324.
53. Jaffe D, Papadopoulos EB, Yang JW, O'reilly RJ, Prockop S et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2470–5. DOI: 10.1182/blood-2006-04-006981.
54. Cordonnier C, Labopin B, Robin C, Ribaud P, Cabanne L et al. Long-term persistence of the immune response to antipneumococcal vaccines after allo-SCT: 10-year follow-up of the EBMT-IDWP01 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jul;50(7):978–83. doi: 10.1038/bmt.2015.42.
55. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):106–11. DOI: 10.1093/rheumatology/kei193.
56. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3723–32. doi: 10.1002/art.30580.
57. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomized controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):818–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
58. Alten R, Bingham CO, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, Genovese MC. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:231. doi: 10.1186/s12891-016-1082-z.
59. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 25;19(1):15. doi: 10.1186/s13075-016-1207-7.
60. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, Csomor P, Pusztai A et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):675–679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.017.
61. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017 Sep;26(10):1072–1081. doi: 10.1177/0961203317695465.
62. Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R. Decline in Rates of Seropositivity for Measles, Mumps, and Rubella Antibodies Among Previously Immunized Children Treated for Acute Leukemia. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27(2):388–90.
63. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001 Jul 15;33(2):139–44. DOI: 10.1086/321805.
64. L'Huillier AG, Posfay Barbe K. Live viral vaccines in transplanted patients. *Swiss Med Wkly*. 2014 Sep 22;144: w14005. doi: 10.4414/smw.2014.14005.
65. Veroleto CM, Posfay-Barbe KM. Live viral vaccines in transplantation: friend or foe? *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Apr;17(4):472. doi: 10.1007/s11908-015-0472-y.
66. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Sep;20(5):381–3. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700909
67. Chou JF, Kernan NA, Prockop S, Heller G, Scaradavou A et al. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Nov; 17(11): 1708–1713. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.006.
68. Naidus E, Damon L, Schwartz, BS, Breed C and Liu C. Experience with use of Zostavax® in patients with hematologic malignancy and hematopoietic cell transplant recipients. *Am. J. Hematol.*, 87: 123–125. doi:10.1002/ajh.22196
69. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev*. 2016 Mar;30(2):139–47. doi: 10.1016/j.blre.2015.10.001.
70. Chong P.P., Avery R. K. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther*. 2017 Aug;39(8):1581–1598. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.005.

71. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden PA, Gustafsson B et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34(7):589–93. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704634.
72. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine*. 2016 Apr 7;34(16):1958–64. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.001.
73. Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L et al. Guidelines on Vaccinations in Paediatric Haematology and Oncology Patients. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 707691. doi: 10.1155/2014/707691
74. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: SA Plotkin, WA Orenstein, PA Offit, eds/ *Vaccines*, 6th edition, Ed. S. Plotkin, W. Orenstein, and PA. Offit. Philadelphia, PA: Elsevier, .2012 1570 pp SECTION FOUR Vaccination of special groups:1243–1256. eBook ISBN: 9781455737987
75. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, Zanardi E, Zupo S. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in Non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol*. 2011 May 15; 186(10): 6044–6055. doi: 10.4049/jimmunol.1004095
76. Nicolas C. Issa, and Lindsey R. Baden. Current issues in vaccines for adult patients with hematologic malignancies. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Nov 1;10(11):1447–54; quiz 1454.
77. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination program. *Clin Infect Dis*. 2016 Jan 15;62(2):139–47. doi: 10.1093/cid/civ803.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Вестник гематологии» публикует статьи по всем проблемам гематологии, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. Публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в одном экземпляре, напечатанном 12 шрифтом через 2 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 с полями 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) резюме; 2) ключевые слова (**всё — на русском и английском языках**); 3) введение; 4) материалы и методы; 5) результаты; 6) обсуждение; 7) таблицы; 8) иллюстрации и подписи к ним (таблицы и иллюстрации с подписями располагаются непосредственно по тексту); 9) библиографию. Статья должна иметь визу руководителя отдела (кафедры, лаборатории), из которого выходит статья и печать данного учреждения. Первый лист статьи должен содержать: 1) название статьи; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа (**всё — на русском и английском языках**). Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 4–6 страниц, лекций и обзоров — 15 страниц. На последней странице необходимы подписи всех авторов, а также фамилия, имя, отчество, почтовый адрес, номер телефона (желательно факса и e-mail) автора, ответственного за контакты с редакцией. **Все элементы рукописи должны находиться в одном файле.**

Резюме (на русском и английском языках) печатается на отдельной странице. Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице по-

мещаются «ключевые слова» (от 3 до 6 слов на русском и английском языках).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии в черно-белом изображении) располагаются согласно их упоминанию в тексте. Подписи к иллюстрациям печатаются непосредственно под ними с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Список литературы печатается на отдельном(-ых) листе(-ах). **ВСЕ РАБОТЫ ПЕРЕЧИСЛЯЮТСЯ В ПОРЯДКЕ ЦИТИРОВАНИЯ (ССЫЛОК НА НИХ В ТЕКСТЕ), А НЕ ПО АЛФАВИТУ ФАМИЛИЙ ПЕРВЫХ АВТОРОВ.** Библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Порядок составления списка следующий: а) автор(-ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания; б) для журнальных статей — фамилии и инициалы авторов, название журнала, год, номер, страницы «от» и «до»; в) для авторефератов диссертаций — фамилии и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

Статью в электронном виде отправлять ответственному секретарю журнала Глазановой Т.В. по адресу: tatyana-glazanova@yandex.ru с пометкой «Вестник Гематологии».

ПРИМЕР

Абдулкадыров К. М., Шилова Е. Р.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Резюме. В лечении апластической анемии ...

Ключевые слова: апластическая анемия, ...

Abdulkadyrov K. M., Shilova E. R.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

MODERN THERAPEUTIC POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA

Abstract. Aplastic anemia ...

Key words: aplastic anemia, ...

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не принимаются и авторам не возвращаются.