

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

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XVII № 1 2021

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Заслуженный деятель науки РФ

Доктор медицинских наук

профессор

С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург

2021

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;

А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Т. В. Глазнова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

С. А. Гусева, доктор медицинских наук, профессор, г. Киев (Украина);

И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;

А. Ю. Зарицкий, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. П. Папаян, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);

Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;

В. Н. Чеботкевич, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)

А. К. Голенков, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, г. Москва;

И. Г. Дуткевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург;

В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;

И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ г. Новосибирск;

А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

В. Г. Савченко, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

Е. Р. Шилова, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазнова, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Импакт-фактор РИНЦ: 0,387

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 10.03.2021 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 18.

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

Обращение главного редактора..... 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

Бондаренко С. Н., Морозова Е. В., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Залялов Ю. Р., Смыкова О. Г., Федорова Л. В., Бейнарович А. В., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Алянский А. Л., Бархатов И. М., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Певцов Д. Э., Моисеев И. С., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.
МИКРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ..... 6

Петрова А. Н., Ионова Т. И., Чельшева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Зинковская А. В., Цыба Н. Н., Туркина А. Г.
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ ДО И ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ..... 17

Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р., Чубукина Ж. В., Розанова О. Е., Бубнова Л. Н.
АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ HLA-DRB1 С РАЗВИТИЕМ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ..... 28

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Семенова Н. Ю., Артюхина З. Е., Бессмельцев С. С.
РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА И СИГНАЛЬНОГО ПУТИ CXCR4/CXCL12 В РАЗВИТИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ 36

Богданов А. Н., Волошин С. В.
АНЕМИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ 47

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Харасова З. М., Варданын Р. В., Петушкова Л. Ю., Белоусов К. А.
ОСТРЫЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ, РАЗВИВШИЙСЯ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ДВУХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ (Описание клинического наблюдения)..... 67

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Шилова Е. Р.
ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ ВЧЕРА И СЕГОДНЯ — ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ 73

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Bondarenko S. N., Morozova E. V., Smirnova A. G., Vlasova Yu. Yu., Zalyalov Yu. R., Smykova O. G., Fedorova L. V., Beinarovich A. V., Tsvetkov N. Yu., Kanunnikov M. M., Alyansky A. L., Barkhatov I. M., Babenko E. V., Gindina T. L., Pevtsov D. E., Moiseev I. S., Kulagin A. D., Afanasyev B. V.
MICROTRANSPLANTATION OF HAPLOIDENTIAL HEMOPOETIC STEM CELLS OF PERIPHERAL BLOOD IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA..... 6

Anna N. Petrova, Tatyana I. Ionova, Ekaterina Yu. Chelysheva, Oleg A. Shukhov, Anastasiya V. Bykova, Irina S. Nemchenko, Tatiana P. Nikitina, Natalia M. Porfirieva, Anna V. Zinkovskaya, Nikolay N. Tsyba, Anna G. Turkina
QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN DEEP MOLECULAR RESPONSE BEFORE AND AFTER TYROSINE KINASE INHIBITORS TREATMENT DISCONTINUATION 17

Pavlova I. E., Glazanova T. V., Shilova E. R., Chubukina Zh. V., Rozanova O. E., Bubnova L. N. Russian
ASSOCIATION OF HLA-DRB1 GENES WITH THE DEVELOPMENT OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA..... 28

LITERATURE REVIEW

Semenova N. Yu., Artyukhina Z. E., Bessmeltsev S. S.
THE ROLE OF THE BONE MARROW MICROENVIRONMENT AND THE CXCR4/CXCL12 SIGNALING PATHWAY IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE MYELOMA 36

Bogdanov A. N., Voloshin S. V.
ANEMIA IN THE ELDERLY AND SENILE AGE..... 47

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Kharasova Z. M., Vardanyan R. V., Petushkova L. Y., Belousov K. A.
ACUTE ERYTHROMYELOSIS THAT DEVELOPED AFTER CHEMORADIOTHERAPY FOR TWO SOLID TUMORS (description of the clinical case) 67

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Shilova E. R.
PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA YESTERDAY AND TODAY — PROBLEMS AND SOLUTIONS 73

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Начался новый, 2021 год. Перед вами первый номер журнала «Вестник гематологии», посвященный, как всегда, актуальным вопросам гематологии.

В 2021 году мы будем продолжать анализировать широкий круг актуальных проблем гематологии, включая самые различные заболевания системы крови.

Однако у нас с 2021 года появилась новая рубрика — гематология: вчера сегодня, завтра. В этой рубрике мы планируем размещать лекции по различным проблемам гематологии, причем в историческом аспекте, т.е. по каждому заболеванию будет дана историческая справка, далее современное состояние проблемы, а далее — перспективы. В данном выпуске вы уже найдете первую такую работу, посвященную пароксизмальной ночной гемоглобинурии (подготовила Е. Р. Шилова).

Журнал адресован гематологам, трансфузиологам, врачам-лаборантам, терапевтам, хирургам, педиатрам, анестезиологам, реаниматологам, а также физиологам, патофизиологам, патологам, иммунологам, биологам и профессионалам смежных специальностей.

Журнал 24 часа в сутки доступен по адресу www.bloodscience.ru

Все работы, представленные в 1 номере журнала, носят печать научной новизны, актуальности и самодостаточности. В первый номер вошли статьи исследователей из 2-х столиц — Санкт-Петербурга и Москвы. Приглашаю к еще более активному сотрудничеству всех коллег из регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

За последнее время редакция журнала предприняла ряд мер в целях придания содержанию журнала соответствия современным требованиям. Претерпел изменения состав редакционной коллегии и редакционного совета. Сейчас редакционная коллегия и редакционный совет дополнен, в него вошли известные ученые не только из Российской Федерации, но и из республик Казахстана и Узбекистана. Выражаю коллективу редакционной коллегии и редакционного совета, искреннюю признательность за про-

явленный интерес и активное участие в развитии журнала. Мы надеемся, что это будет основой для международного сотрудничества. Хочется надеяться, что журнал «Вестник гематологии» станет интересной и содержательной площадкой для обсуждения актуальных вопросов, связанных с развитием современной гематологии.

Мы не считаем необходимым придерживаться при отборе статей какой-то одной установки или методологии, что исключает живую полемику и развитие журнала. Однако это не означает снижение требований к профессионализму и научной компетенции авторов (качества, в отсутствие которых невозможна грамотная научная публикация). Мы предоставляем возможность высказаться носителям разных мнений по существующим проблемам и стратегии развития медицинской науки. Хотел бы обратить ваше внимание, что присланные работы рецензируются и могут быть отклонены рецензентами.

Данный выпуск журнала открывается статьей Бондаренко С. Н. и соавт., посвященной микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови при острых миелоидных лейкозах. В статье авторами убедительно показано, что микротрансплантация гемопоэтических стволовых клеток является одним из новых эффективных терапевтических подходов в группе высокого риска трансплантационной летальности при остром миелоидном лейкозе. В то же время общая выживаемость после аллогенной трансплантации выше, чем после микротрансплантации, однако у пациентов старшего возраста этот метод лечения может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной альтернативы химиотерапии.

Традиционно в 1-м номере журнала публикуем работу о роли стромального микроокружения костного мозга в патогенезе гематологических опухолей. Этой проблеме посвящен обзор литературы Н. Ю. Семеновой и соавт. «Роль микроокружения костного мозга и сигнального пути CXCR4/CXCL12 в развитии множественной миеломы». В статье

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

представлены данные, свидетельствующие о том, что сигналинг CXCR4/CXCL12 играет патологическую роль на разных стадиях ММ, участвует в метастазировании, ангиогенезе и активации антиапоптотических путей.

Целью исследования Петрова А. Н. и соавт. было изучение качества жизни больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом до отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). В настоящее время ингибиторы тирозинкиназ в значительной степени заменили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, которая ранее была единственным эффективным методом лечения. Качество жизни — действительно важный показатель эффективности лечения различных заболеваний и представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии. По результатам исследования авторов качество жизни у больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом на фоне терапии ИТК несущественно ниже в сравнении с общей популяцией. Отрицательное влияние на показатели качества жизни перед отменой лечения оказывали сопутствующие заболевания в стадии обострения и токсичность ИТК 2 степени.

Оригинальная статья Павловой И. Е. и соавт. посвящена ассоциации генов HLA-DRB1 с развитием пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Авторами впервые получены данные о распределении частот групп аллелей гена HLA-DRB1 у больных с установленным методом проточной цитометрии ПНГ-клоном, проживающих на территории европейской части России.

Актуальной проблемой на сегодняшний день остается анемический синдром среди

пациентов пожилого возраста. Это проблеме посвящен литературный обзор Богданова А. Н. с соавт.

Несмотря на обилие периодической медицинской литературы, существует область, которая, на наш взгляд, освещается не слишком широко. Речь идет о конкретных клинических ситуациях, с которыми приходится сталкиваться врачу в своей повседневной работе.

В первом номере, в рубрике «В помощь практическому врачу», представлено описание клинического наблюдения редкой формы острого миелобластного лейкоза (эритромиелоза). Особенностью клинического случая является его развитие у больной после предшествующей лучевой и многокомпонентной химиотерапии по поводу рака левой молочной железы и рака правого яичника. Клинический разбор подобных историй болезни направлен на развитие клинического мышления, индивидуального подхода к больному, служит обмену опытом и кооперации между врачами различных специальностей.

Надеемся, что на страницах нашего журнала вы найдете интересную и полезную для себя информацию, примете активное участие в обсуждении актуальных профессиональных проблем, станете постоянными собеседниками коллег и нашими партнерами

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

*С уважением
Главный редактор журнала,
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор
С. С. БЕССМЕЛЬЦЕВ*

Бондаренко С. Н., Морозова Е. В., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Залялов Ю. Р., Смькова О. Г., Федорова Л. В., Бейнарович А. В., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Алянский А. Л., Бархатов И. М., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Левцов Д. Э., Моисеев И. С., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

МИКРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Bondarenko S. N., Morozova E. V., Smirnova A. G., Vlasova Yu. Yu., Zalyalov Yu. R., Smykova O. G., Fedorova L. V., Beinarovich A. V., Tsvetkov N. Yu., Kanunnikov M. M., Alyansky A. L., Barkhatov I. M., Babenko E. V., Gindina T. L., Pevtsov D. E., Moiseev I. S., Kulagin A. D., Afanasyev B. V.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

MICROTRANSPLANTATION OF HAPLOIDENTIAL HEMOPOETIC STEM CELLS OF PERIPHERAL BLOOD IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Резюме. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) после немиелоаблативного кондиционирования с целью достижения транзиторного микрохимеризма — микротрансплантация (микроТГСК) — является одним из новых терапевтических подходов в группе высокого риска трансплантационной летальности при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ).

Цель. Определение роли микроТГСК в терапии ОМЛ у пациентов старшей возрастной группы.

Материалы и методы. МикроТГСК выполнена 33 пациентам в возрасте 55–75 лет (медиана 64 года) с диагнозом ОМЛ в первой (n = 23, 70 %) или второй ремиссии (n = 10, 30 %). Старше 60 лет был 21 пациент, 12 пациентов в возрасте от 55 до 60 лет. Медиана наблюдения составила 21 месяц (4–64 мес). Группу сравнения составили: 21 пациент в возрасте 55–67 лет, получивший программную химиотерапию, медиана возраста 59 лет; 21 пациент в возрасте 55–70 лет, получивший аллотГСК от HLA-совместимого донора в первой или второй ремиссии, медиана возраста составила 58 лет.

Результаты. Двухлетняя ОВ после аллотГСК составила 66 % (95 % ДИ 46–86), 42 % (95 % ДИ 20–64) (медиана 31 мес.) после микроТГСК и 23 % (95 % ДИ 3–43) (медиана 17 мес.) при ХТ (p = 0.05). Двухлетняя безрецидивная выживаемость после аллотГСК составила 65 % (95 % ДИ 46–84), 35 % (95 % ДИ 16–54) (медиана 18 мес.) после микроТГСК

Summary. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation after nonmyeloablative conditioning with transient microchimerism — microtransplantation (microHSCT) — is one of the new therapeutic approaches in the high risk group of transplant mortality in acute myeloid leukemia.

Aim. Estimation of the role of microHSCT in the treatment older AML patients.

Materials and methods. MicroHSCT was performed in 33 patients aged 55–75 years (median 64 years) with AML in the first (n23, 70 %) or second remission (n10, 30 %). There were 21 patients over 60 years old, 12 patients 55 to 60 years old. The median follow-up was 21 months (4–64 months). The control group was: 21 patients aged 55–67 years who received chemotherapy (CT), median age 59 years; 21 patients aged 55–70 years who received alloHSCT from an HLA-matched donor in the first or second remission, the median age was 58 years.

Results. Two-year overall survival (OS) after alloHSCT was 66 % (95 % CI 46–86), 42 % (95 % CI 20–64) (median 31 months) after microHSCT, and 23 % (95 % CI 3–43) (median 17 months) at CT (p = 0.05). 2-year disease-free survival after alloHSCT was 65 % (95 % CI 46–84), 35 % (95 % CI 16–54) (median 18 months) after microHSCT, and 19 % (95 % CI 1–38) (median 12, 4 months) with CT (p = 0.05). There were no deaths associated with microHSCT. Two patients died from complications of alloHSCT, one as a result of a heart attack, the other from infectious complications associated with severe

и 19 % (95 % ДИ 1–38) (медиана 12,4 мес.) при ХТ ($p = 0.05$). Летальных исходов, связанных с проведением микроТГСК, не было. От осложнений аллоТГСК умерло 2 пациента, один в результате инфаркта, второй от инфекционных осложнений на фоне тяжелой РТПХ. Во время проведения ХТ 1 пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности, второй от сепсиса.

Заключение. ОВ после аллоТГСК выше, чем после микроТГСК, однако при наличии противопоказаний к проведению аллоТГСК пациентам старшего возраста может рассматриваться микроТГСК в качестве эффективной и безопасной альтернативы ХТ.

Ключевые слова. МикроТГСК, острый миелоидный лейкоз, гаплоидентичная трансплантация ГСК.

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) имеет широкий спектр показаний и во многих случаях является наиболее эффективным методом лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) за счет развития эффекта «трансплантат против лейкоза». При отсутствии HLA-совместимого родственного донора большинство клиник рекомендуют поиск неродственного донора, совместимого по 10/10 или 9/10 аллелей при типировании высокого разрешения. При отсутствии совместимого неродственного донора рассматривается вопрос о выполнении родственной гаплоидентичной трансплантации. Использование современных режимов кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) позволяет говорить о сопоставимых результатах аллоТГСК вне зависимости от типа донора [1–4]. Назначение немиелоаблативных режимов и режимов кондиционирования редуцированной интенсивности делает возможным проведение трансплантации пациентам старшего возраста и при наличии сопутствующей соматической патологии [5–8]. В любом случае, целью таких трансплантаций является замещение гемопоэза и достижение полного донорского химеризма, что требует применения иммуносупрессивной терапии и сопряжено с повышенным риском развития инфекционных осложнений и РТПХ, особенно в случае гаплоидентичных трансплантаций. Принимая во внимание то, что медиана возраста

GVHD. During CT, 1 patient died from acute cardiovascular failure, the second from sepsis.

Conclusion. OS after alloHSCT is higher than after microHSCT, however, if there are contraindications for performing alloHSCT in older patients, microHSCT can be considered as an effective and safe alternative to CT.

Key words. MicroHSCT, acute myeloid leukemia, haploidentical HSCT

при постановке диагноза ОМЛ составляет, по разным данным, от 60 до 70 лет [9–11], очевидно, что остается значительное количество пациентов с чрезмерно высоким риском трансплантационной летальности, несмотря на возможность использования достаточно «мягких» режимов подготовки к аллоТГСК. Очевидна необходимость поиска новых терапевтических подходов в группе высокого риска трансплантационной летальности. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после немиелоаблативного кондиционирования с целью достижения микрохимеризма — микротрансплантация (микроТГСК) — является одним из них.

В течение длительного времени возможность аллогенных иммунокомпетентных клеток индуцировать иммунный ответ в организме хозяина изучалась на животных [12, 13]. В этих исследованиях было продемонстрировано улучшение выживаемости лабораторных животных после введения аллогенных клеток посредством активации клеток хозяина. В других экспериментах наличие противоопухолевого ответа сохранялось без длительного приживления и после утраты химеризма [14, 15]. Мышам проводились аллогенные трансплантации после кондиционирования циклофосфамидом, моноклональными антителами к CD4 и CD8, облучением тимуса с достижением смешанного химеризма. Инфузия донорских лимфоцитов приводила к достижению полного химеризма, а инфузия лимфоцитов реципиента к его полной

утрате, однако все равно имел место противоопухолевый эффект.

Подобный эффект был описан при сочетанной трансплантации ГСК и почки от HLA-совместимого сиблинга у пациентки с множественной миеломой и терминальной стадией почечной недостаточности. После немиелоаблативного кондиционирования был достигнут смешанный химеризм, который был утрачен после дня 100. Иммуносупрессивная терапия была отменена, однако отторжения трансплантата почки не последовало, и пациентка длительное время находилась в состоянии полной ремиссии по основному заболеванию [16]. Возможность достижения ремиссии несмотря на утрату химеризма была продемонстрирована при проведении аллоТГСК с немиелоаблативным кондиционированием с последующим введением донорских лимфоцитов у пациентов с продвинутыми стадиями гемобластозов [17–19].

Результаты экспериментов на животных и полученные клинические данные привели к появлению исследований, целью которых является достижение противоопухолевого ответа без длительного приживления трансплантата. Содержание менее 1 % клеток донора в периферической крови реципиента в таких работах называется микрохимеризмом. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после немиелоаблативного кондиционирования с целью достижения микрохимеризма называется микроТГСК [20, 21].

В первое проспективное исследование по сравнению эффективности микроТГСК и стандартной химиотерапии (ХТ) вошло 58 пациентов старше 60 лет с впервые выявленным ОМЛ [22]. Индукционная ХТ включала митоксантрон 8–10 мг/м² в течении 3 дней и цитарабин 150 мг/м² в течении 7 дней. Исследуемая группа получала инфузию гаплоидентичных стволовых клеток периферической крови через 36 часов после окончания ХТ. Частота ремиссий была выше в группе микроТГСК как в целом, 80 % против 42,8 % ($p = 0.006$), так и в подгруппе пациентов старше 70 лет, 92,8 % против 12,5 % ($p = 0.0003$). Также отмечено более раннее восстановление нейтрофилов, 11 день против 16 дня, и тромбоцитов, 14,5 дней против 20 дней ($p = 0.02$), а также меньшая частота тяжелых инфекционных осложнений, 26,7 % против

57,5 % ($p = 0.03$). После достижения ремиссии проводилось еще 2 аналогичных курса консолидации. ОВ в исследуемой группе составила 39,3 % против 10,3 % в контрольной группе ($p = 0.01$). Микрохимеризм был зарегистрирован у всех пациентов, случаев развития РТПХ не было.

В следующем исследовании те же авторы оценивали эффективность микроТГСК как консолидации ремиссии у пациентов благоприятной и промежуточной прогностических групп ОМЛ [23]. В анализ вошел 101 пациент в возрасте от 9 до 65 лет. Режим кондиционирования состоял из высоких доз цитарабина, через 24 ч проводилась инфузия СКПК от гаплоидентичного донора. Шестилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 89,5 % в благоприятной прогностической группе и 65,2 % в промежуточной. Содержание CD3+ клеток в трансплантате более $1,1 \times 10^8$ /кг ассоциировалось с более высокой ОВ, 82,1 % против 55,3 % ($p = 0.091$).

В качестве возможных механизмов противоопухолевого эффекта обсуждаются как прямое цитотоксическое действие аллореактивных Т-лимфоцитов и NK-клеток, так и активация CD4+ — клетками донора CD8+ и антиген-презентирующих клеток хозяина.

Другая группа китайских ученых провела сравнение результатов микроТГСК и аллоТГСК от HLA-совместимого родственного донора при ОМЛ у пациентов промежуточной и неблагоприятной прогностической группы. Медиана возраста составила 56 (19–65) лет и 53 (45–62) года, соответственно. Режим кондиционирования состоял из высоких доз цитарабина при микроТГСК и циклофосфида с бусульфамом при родственной HLA-совместимой аллоТГСК. Двухлетняя ОВ после микроТГСК составила 34,5 % против 74,1 % ($p = 0.001$), частота рецидивов 62,3 % против 17,6 % ($p = 0.0001$) и ЛНР 4,2 % против 10,9 % ($p = 0.251$). В исследуемой группе восстановление гемопоэза происходило быстрее и было меньше инфекционных осложнений.

Необходимость использования новых методов для лечения российской популяции пациентов ОМЛ обусловлена значительной долей пациентов с высоким индексом коморбидности, более высокой токсичностью при проведении курсов высокодозной ХТ, что требует модификации протоколов, рекомендованных европейскими и американскими руководствами [24]. Реализация совмести-

мых родственных аллотГСК у больных старшего возраста затруднена ввиду малого количества сиблингов в семьях, у возрастных пациентов сиблинги также зачастую имеют значимую сопутствующую патологию, что не позволяет рассматривать их в качестве доноров ГСК. Поиск совместимого неродственного донора не всегда оправдан с учетом длительности и высокого риска рецидива у пожилых больных [25].

Цель. Определение роли микротрансплантация гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в терапии острого миелоидного лейкоза у пациентов старшей возрастной группы.

Материалы и методы. Микротрансплантация гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови выполнена 33 пациентам в возрасте 55–75 лет (медиана 64 года) с диагнозом ОМЛ (кроме ОМЛ t (15;17), М3 FAB) в первой (n23, 70 %) или второй ремиссии (n10, 30 %). Индукционная химиотерапия проводилась вне клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой и была различной интенсивности: «7 + 3», «5 + 2» или «МДЦ».

В исследование включались пациенты после достижения морфологической ремиссии ОМЛ. При достижении ремиссии пациенты оценивались по индексу коморбидности, проводилось HLA-типирование. Пациентам старше 55 лет, с индексом HCT-CI > 3 и отсутствием HLA-совместимого донора аллотГСК не была рекомендована, они рассматривались как кандидаты на консолидацию ремиссии методом микроТГСК от гаплоидентичного донора. С учетом более молодого возраста в качестве доноров предпочтение отдавалось детям пациентов. Донорами были гаплоидентичные по HLA генам I и II класса — дети (10 дочерей и 22 сына), у 1 пациента, не имевшего детей, донором был гаплоидентичный брат.

Старше 60 лет был 21 пациент, 12 пациентов в возрасте от 55 до 60 лет. Женщин было 19 (57 %), мужчин — 14 (43 %). Медиана наблюдения составила 21 месяц (4–64 мес).

Согласно молекулярно-генетической классификации ELN2017 к благоприятной прогностической группе относилось 3 (9 %) пациента, к промежуточной — 22 (67 %) и неблагоприятной — 8 (24 %) пациентов (рисунок 1).

ГРУППЫ РИСКА СОГЛАСНО ELN2017

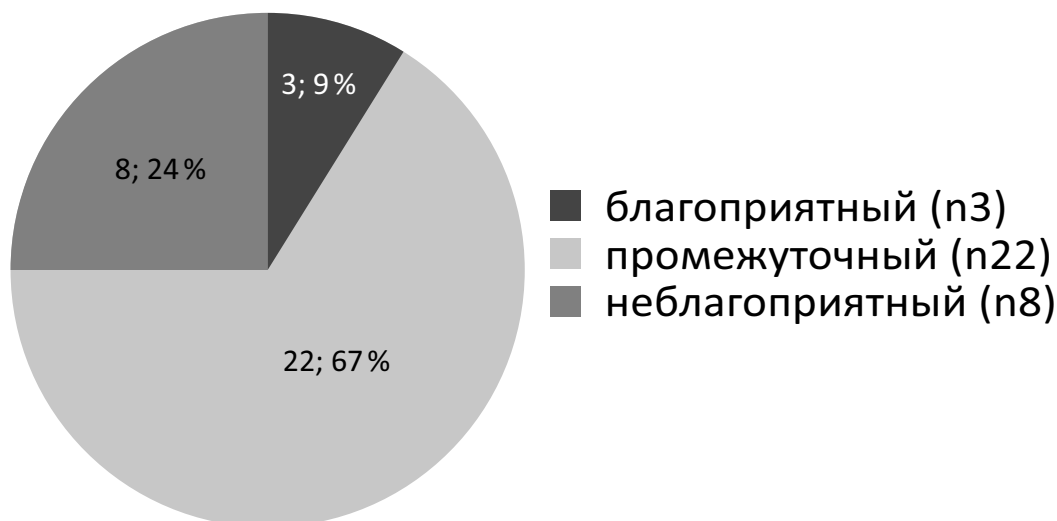


Рисунок 1. Распределение реципиентов микроТГСК в зависимости от молекулярно-генетической прогностической группы ELN2017

ОМЛ de novo был у 30 (91 %) пациентов, у 3 (9 %) — вторичный ОМЛ: у 2 пациентов из

МДС и у 1 пациента ОМЛ, связанный с предшествующей терапией (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика пациентов микроТГСК

Пациенты	n33
Возраст	медиана 64 года (55–75)
Пол	Жен — n = 19 (57%) Муж — n = 14 (43%)
Молекулярно-генетическая группа риска ELN2017	Благоприятный — n = 3 (9%), Промежуточный — n = 22 (67%) Неблагоприятный — n = 8 (24%)
Статус заболевания	Ремиссия 1 — n = 23 (70%) Ремиссия 2 — n = 10 (30%)

Медиана времени от постановки диагноза до проведения микроТГСК составила 95 дней (59–150). Медиана времени от достижения ремиссии до проведения микроТГСК составила 41 день (14–114).

Консолидация ремиссии проводилась цитарабином в дозе 500–1000 мг/м² 2 раза

в дни Д-4, Д-3, Д-2 (суммарная доза 3–6 г/м²). Иммуносупрессивная терапия не проводилась. Затем следовала 36 часовая пауза (Д-1). Инфузия донорских ГСК выполнялась на Д0, премедикация проводилась антипиретиками и антигистаминными препаратами, без глюкокортикостероидов (рисунок 2).

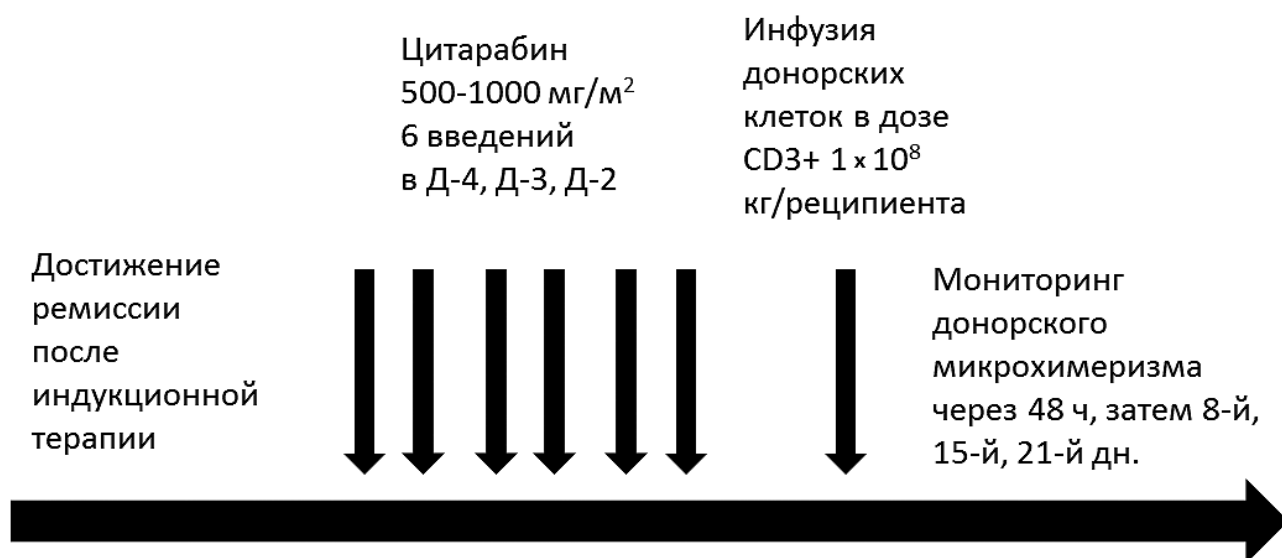


Рисунок 2. Схема микроТГСК

Заготовка ГСК проводилась из периферической крови с помощью аппарата COBE SPECTRA методом лейкоцитафереза. Аферезу предшествовало назначение для мобилизации ГСК рекомбинантного Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/дн в течение 5 дней. Оптимальная клеточность трансплантата оценивалась по количеству CD3+ клеток на кг массы тела пациента, нижней границей считали 1 × 10⁸/кг. Контроль клеточности осуществлялся методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител анти-CD56+, анти-CD3+, анти-CD45+ и анти-CD34+.

Клеточность трансплантата по содержанию:

- CD3+ от 0,5 до 2,5 × 10⁸ кг/реципиента (медиана 1,4).
- CD34+ от 0,7 до 15,0 × 10⁶ кг/реципиента (медиана 3,4).
- НК-клетки от 3,6 до 19,0 × 10⁸ кг/реципиента (медиана 7,4).

Донорский микрохимеризм определялся методом количественной РВ-ПЦР на основе полиморфизма Insertion/deletion (indel) с чувствительностью 10⁴–10⁵. Микрохимеризм оценивался через 48 часов после инфузии клеток, затем на Д + 8, Д + 15, Д + 21 и далее до исчезновения микрохимеризма.

Результаты. Три микроТГСК проведено 11 (33 %) пациентам, 16 (49 %) пациентам две микротрансплантации и 6 (18 %) пациентам одна. Интервал между микроТГСК составил

от 35 до 77 дней (медиана 52 дня). Различия в сроках восстановления гемопоэза в зависимости от порядкового номера микроТГСК были незначительны (таблица 2).

Таблица 2.

Восстановление кроветворения после микроТГСК

	1-я микроТГСК	2-я микроТГСК	3-я микроТГСК
Нейтрофилы > 0,5 × 10 ⁹ /л, дни, медиана (интервал)	13 (4–21)	14 (6–20)	16 (11–19)
Тромбоциты > 20 × 10 ⁹ /л, дни, медиана (интервал)	7 (2–27)	8 (2–18)	7 (4–14)

В благоприятной прогностической группе ELN2017 из 3 пациентов 1 умер в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 1 (33 %) жив в ремиссии; в промежуточной группе из 22 пациентов 9 умерло в рецидиве, 13 (59 %) живы в ремиссии; в неблагоприятной группе из 8 пациентов 2 умерло в рецидиве, 2 живы в рецидиве, 4 (50 %) живы в ремиссии.

В зависимости от количества, проведенных микроТГСК в настоящее время:

- после 3-х микроТГСК из 11 пациентов — 3 умерло в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 7 (64 %) жив в ремиссии;

- после 2-х микроТГСК из 16 пациентов — 7 умерло в рецидиве, 1 жив в рецидиве, 8 (50 %) живы в ремиссии;
- после одной микроТГСК из 6 пациентов — 2 умерло в рецидиве, 1 живы в рецидиве, 3 (50 %) живы в ремиссии.

Влияния уровня CD3+ клеток в трансплантате на результаты микроТГСК в нашем исследовании установлено не было.

Донорский микрохимеризм определялся у 31 (94 %) пациента. Медиана персистенции донорского микрохимеризма составила 8 дней (от 2 до 57 дней) (рисунок 3).

Кинетика донорского микрохимеризма после введения ГаплогСК

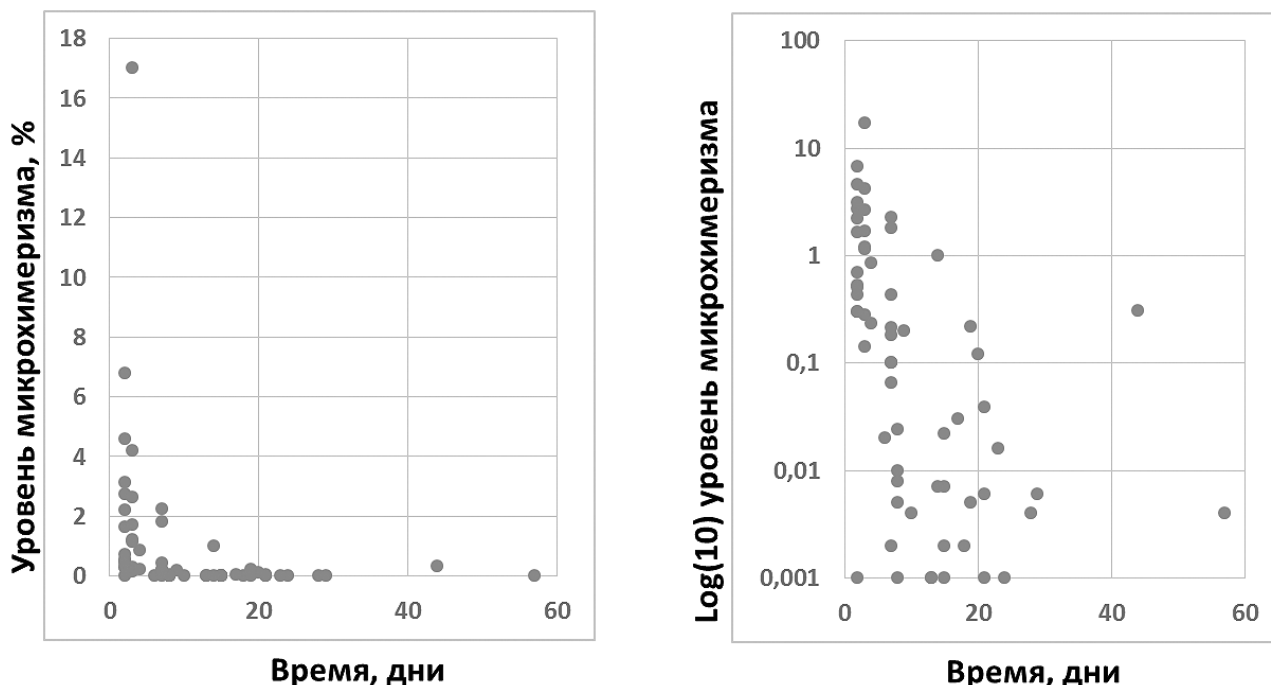


Рисунок 3. Кинетика донорского микрохимеризма

Летальных исходов, связанных с проведением микроТГСК, не было. Осложнения, возникшие во время проведения микротрансплантации,

можно разделить на 3 группы: иммунные (лихорадка в первые 48 часов после введения ГСК, РТПХ), токсические (кожная

сыпь при введении цитарабина), инфекционные (фебрильная нейтропения, энтеропатия, бактериальная пневмония, бактериальный

сепсис) и сердечно-сосудистые (ТЭЛА, пароксизм фибрилляции предсердий) (таблица 3).

Таблица 3.

Осложнения после микроТГСК

	n=71
Лихорадка в первые 48 часов	66 (92%)
РТПХ кожи 2 ст.	2(2%)
Сыпь	14 (19%)
Фебрильная нейтропения	28 (39%)
Бактериальная пневмония	6 (9%)
Сепсис (<i>E. coli</i> , <i>St. epidirmidis</i> , <i>Kl. pneumoniae</i>)	7 (11%)
Энтеропатия	2 (2%)
ТЭЛА мелких ветвей	1 (1%)
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (1%)

Лихорадка после введения ГСК купировалась введением антипиретиков. РТПХ кожи 2 ст. была подтверждена гистологически у 2 пациентов на 5 и 7 день от введения ГСК и была купирована ГКС в дозе 1 мг/кг в течение 3 и 5 дней.

Для сравнения результатов микроТГСК использовали пациентов двух групп:

1–21 пациент в возрасте 55–67 лет, получивший программную химиотерапию, медиана возраста составила 59 лет. В анализ не включены пациенты, прожившие менее, чем

медиана времени от диагноза до проведения микроТГСК (95 дней).

2–21 пациент в возрасте 55–70 лет, получивший аллоТГСК от НЛА-совместимого донора в первой или второй ремиссии, медиана возраста составила 58 лет. Старше 60 лет было 4 пациента, от 55 до 60 лет 17 пациентов.

Двухлетняя ОВ после аллоТГСК составила 66% (95% ДИ 46–86), 42% (95% ДИ 20–64) (медиана 31 мес.) после микроТГСК и 23% (95% ДИ 3–43) (медиана 17 мес.) при ХТ (p = 0.05) (рисунок 4).

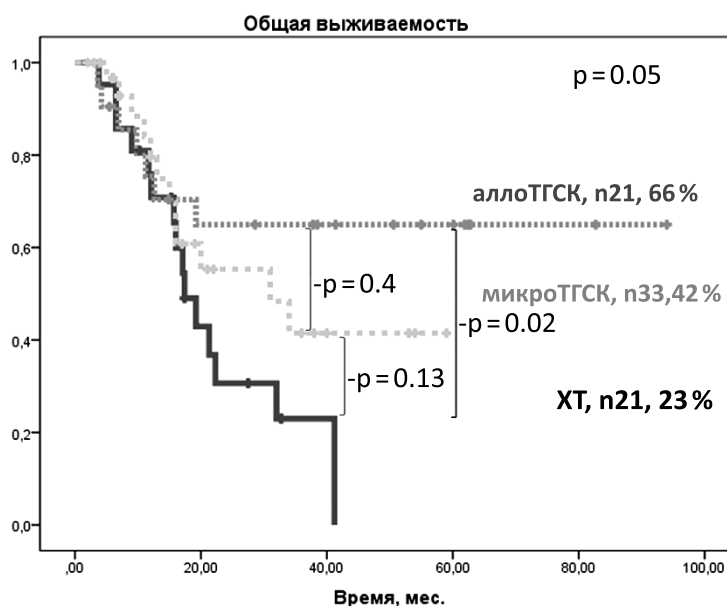


Рисунок 4. Двухлетняя ОВ у пациентов с ОМЛ в возрасте старше 55 лет в зависимости от метода консолидации ремиссии (ХТ, аллоТГСК, микроТГСК)

Двухлетняя безрецидивная выживаемость после аллоТГСК составила 65 % (95 % ДИ 46–84), 35 % (95 % ДИ 16–54) (медиана 18 мес.) после микроТГСК и 19 % (95 % ДИ 1–38) (медиана 12,4 мес.) при ХТ ($p = 0.05$) (рисунок 5).

От осложнений аллоТГСК умерло 2 пациента, один в результате инфаркта, второй от инфекционных осложнений на фоне тяжелой РТПХ. Во время проведения ХТ 1 пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности, второй от сепсиса.

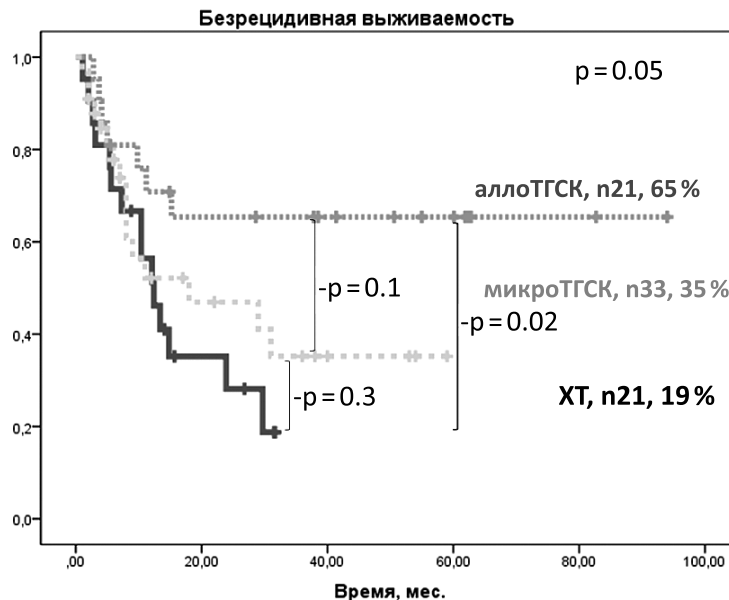


Рисунок 5. Двухлетняя БРВ ОМЛ в возрасте старше 55 лет в зависимости от метода консолидации ремиссии (ХТ, аллоТГСК, микроТГСК)

Обсуждение. Большинство пациентов с ОМЛ старше 60 лет на момент дебюта заболевания, что ограничивает терапевтические возможности в этой группе [25, 26, 27]. Для пациентов старшей возрастной группы, находящихся в удовлетворительной физической форме и не имеющих значимой сопутствующей патологии может рассматриваться проведение аллоТГСК от HLA-совместимого донора. В анализируемой группе двухлетняя ОВ пациентов в возрасте 55–70 лет после аллоТГСК составила 66 %, безрецидивная — 65 %. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, в частности 50 % и 48 % [28], и 66 % и 64 % [29]. Это свидетельствует о возможности проведения аллоТГСК при отсутствии противопоказаний независимо от возраста. Однако значительная доля больных не являются кандидатами для проведения интенсивной ХТ и аллоТГСК. Помимо перспектив использования таргетных препаратов, в этой возрастной группе проводятся исследования эффективности риск-адаптированных трансплантаций с транзитным химеризмом — микроТГСК

[30]. По результатам одного из наиболее крупных исследований Guo по эффективности микроТГСК у пациентов с впервые выявленным ОМЛ двухлетняя ОВ в возрастной группе от 60 до 70 лет составила 64–67 % [31]. Основной причиной неудач были рецидивы заболевания — до 40 %, тогда как летальность, не связанная с рецидивом, не превышала 10 %. В нашей работе двухлетняя ОВ составила 42 %, БРВ 35 %, причем все летальные исходы были обусловлены рецидивами ОМЛ.

Заключение. Таким образом, ОВ после аллоТГСК выше, чем после микроТГСК, однако при наличии противопоказаний к проведению аллоТГСК пациентам старшего возраста может рассматриваться микроТГСК в качестве эффективной и безопасной альтернативы ХТ. Для определения оптимальных режимов кондиционирования, изучения влияния клеточного состава трансплантата, длительности микрохимеризма, степени HLA-несовместимости, пола донора на эффективность микротрансплантации требуются дальнейшие исследования.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *С. Н. Бондаренко, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин, Б. В. Афанасьев*

Сбор и обработка данных: *С. Н. Бондаренко, А. Г. Смирнова, О. Г. Смыкова*

Предоставление материалов исследования: *Ю. Ю. Власова, Ю. Р. Залялов, О. Г. Смыкова, Л. В. Федорова, А. В. Бейнарович, Н. Ю. Цветков, М. М. Канунников, А. Л. Алянский, И. М. Бархатов, Е. В. Бабенко, Т. Л. Гиндина, Д. Э. Певцов*

Анализ и интерпретация: *С. Н. Бондаренко, Е. В. Морозова, И. С. Моисеев*

Подготовка рукописи: *С. Н. Бондаренко, А. Г. Смирнова*

Окончательное одобрение рукописи: *С. Н. Бондаренко, Б. В. Афанасьев*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kekre, N. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. / N. Kekre, J. Antin // *Blood*.— 2014 Jul 17.— Vol. 124, № 3.— P. 334–343.
2. Passweg, J. R. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, C. Bonini, S. Cesaro et al. // *Bone Marrow Transplant*.— 2015 Apr.— Vol. 50, № 4.— P. 476–482.
3. Baker, M. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. / M. Baker, H. Wang, S. D. Rowley, L. Cai, A. L. Pecora et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*.— 2016 Nov.— Vol. 22, № 11.— P. 2047–2055.
4. Lee, C. J. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / C. J. Lee, B. N. Savani, M. Mohty, M. Labopin, A. Ruggeri et al. // *Haematologica*.— 2017 Nov.— Vol. 102, № 11.— P. 1810–1822.
5. Gupta, V. Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. / V. Gupta, A. Daly, J. H. Lipton, W. Hasegawa, K. Chun et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*.— 2005 Oct.— Vol. 11, № 10.— P. 764–772.
6. Shimoni, A. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. / A. Shimoni, M. Labopin, B. Savani, L. Volin, G. Ehninger et al. // *J Hematol Oncol*.— 2016 Nov 8.— Vol. 9, № 1.— P. 118.
7. Devillier, R. Low incidence of chronic GVHD after HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in older patients. / R. Devillier, A. Granata, S. Fürst, S. Harbi, C. Faucher et al. // *Br J Haematol*.— 2017 Jan.— Vol. 176, № 1.— P. 132–135.
8. Muffly, L. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. / L. Muffly, M. C. Pasquini, M. Martens, R. Brazauskas, X. Zhu et al. // *Blood*.— 2017 Aug 31.— Vol. 130, № 9.— P. 1156–1164.
9. Сёмочкин, С. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. / С. В. Сёмочкин, Т. Н. Толстых, Н. В. Архипова, В. Л. Иванова, О. В. Клюева и др. // *Терапевтический архив*.— 2015.— Т. 87, № 7.— С. 26–32.
10. Ахмерзаева, З. Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской Федерации. / З. Х. Ахмерзаева, Е. Н. Паровичникова, М. А. Русинов, Е. Н. Зотина, Л. В. Гаврилова и др. // *Гематология и трансфузиология*.— 2017.— Т. 62, № 1.— С. 46–51.
11. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019. / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*.— 2019 Jan.— Vol. 69, № 1.— P. 7–34.

12. Katz, D. H. Resistance of guinea pigs to leukemia following transfer of immunocompetent allogeneic lymphoid cells. / D. H. Katz, L. Ellman, W. E. Paul, I. Green, B. Benacerraf // *Cancer Res.*— 1972 Jan.— Vol. 32, № 1.— P. 133–140.
13. Ellman, L. Mechanisms involved in the antileukemic effect of immunocompetent allogeneic lymphoid cell transfer. / L. Ellman, D. H. Katz, I. Green, W. E. Paul, B. Benacerraf // *Cancer Res.*— 1972 Jan.— Vol. 32, № 1.— P. 141–148.
14. Rubio, M. T. Antitumor effect of donor marrow graft rejection induced by recipient leukocyte infusions in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning: critical role for recipient-derived IFN-gamma. / M. T. Rubio, Y. M. Kim, T. Sachs, M. Mapara, G. Zhao et al. // *Blood.*— 2003 Sep 15.— Vol. 102, № 6.— P. 2300–2307.
15. Rubio, M. T. Role of indirect allo- and autoreactivity in anti-tumor responses induced by recipient leukocyte infusions (RLI) in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning. / M. T. Rubio, G. Zhao, J. Buchli, M. Chittenden, M. Sykes // *Clin Immunol.*— 2006 Jul.— Vol. 120, № 1.— P. 33–44.
16. Spitzer, T. R. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. / T. R. Spitzer, F. Delmonico, N. Tolkoff-Rubin, S. McAfee, R. Sackstein et al. // *Transplant.*— 1999 Aug 27.— Vol. 68, № 4.— P. 480–484.
17. Spitzer, T. R. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematologic malignancies. / T. R. Spitzer, S. McAfee, R. Sackstein, C. Colby, H. C. Toh et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.*— 2000.— Vol. 6, № 3A.— P. 309–320.
18. Dey, B. R. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed hematologic malignancy following autologous stem cell transplantation. / B. R. Dey, S. McAfee, R. Sackstein, C. Colby, S. Saidman et al. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.*— 2001.— Vol. 7, № 11.— P. 604–612.
19. Dey, B. R. Anti-tumour response despite loss of donor chimaerism in patients treated with non-myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. / B. R. Dey, S. McAfee, C. Colby, K. Cieply, M. Caron et al. // *Br J Haematol.*— 2005 Feb.— Vol. 128, № 3.— P. 351–359.
20. Cai, B. Microtransplantation: clinical applications and mechanisms. / B. Cai, M. Guo, H. Ai // *Curr Opin Hematol.*— 2018 Nov.— Vol. 25, № 6.— P. 417–424.
21. Guo, M. HLA-Mismatched Microtransplant in Older Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia. / M. Guo, N. J. Chao, J-Y. Li, D. A. Rizzieri, Q-Y. Sun et al. // *JAMA Oncol.*— 2018 Jan.— Vol. 4, № 1.— P. 54–62.
22. Guo, M. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. / M. Guo, K. X. Hu, C. L. Yu, Q. Y. Sun, J. H. Qiao et al. // *Blood.*— 2011 Jan 20.— Vol. 117, № 3.— P. 936–941.
23. Guo, M. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up. / M. Guo, K. X. Hu, G. X. Liu, C. L. Yu, J. H. Qiao et al. // *J Clin Oncol.*— 2012 Nov 20.— Vol. 30, № 33.— P. 4084–4090.
24. Савченко, В. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. / В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, Б. В. Афанасьев и др. // *Гематология и трансфузиология.*— 2014.— Т. 59, № 1.— С. 2–29.
25. Appelbaum, F. R. Age and acute myeloid leukemia. / F. R. Appelbaum, H. Gundacker, D. R. Head, M. L. Slovak, C. L. Willman et al. // *Blood.*— 2006 May 1.— Vol. 107, № 9.— P. 3481–3485.
26. Itzykson, R. Impact of post-remission therapy in patients aged 65–70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. / R. Itzykson, C. Gardin, C. Pautas, X. Thomas, P. Turlure et al. // *Haematologica.*— 2011 Jun.— Vol. 96, № 6.— P. 837–844.
27. Webster, J. A. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice / J. A. Webster, K. W. Pratz // *Leuk Lymphoma.*— 2018 Feb.— Vol. 59, № 2.— P. 274–287.
28. Devillier, R. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. / R. Devillier, F. Legrand, J. Rey, L. Castagna, S. Fürst et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.*— 2018 Jul;24(7):1449–1454.
29. Huang, J. Haploidentical related donor vs matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome aged over 50 years: A single-center retrospective study. / J. Huang, F. Huang, Z. Fan, N. Xu, L. Xuan et al. // *Cancer Med.* 2020 Jul 20;9(17):6244–6255.

30. Kong, X. Effect of the microtransplantation of allogeneic hematopoietic stem cells as maintenance therapy for elderly patients with acute leukemia. / X. Kong, Y. Chen, L. Wang, Y. Zhou, Y. He et al. // *Oncol Lett.*— 2015 May.— Vol. 9, № 5.— P. 2331–2334.
31. Guo, M. HLA-Mismatched Microtransplant in Older Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Microtransplantation Interest Group. // M. Guo, N. J. Chao, J-Y. Li D. Rizzieri, Q. Sun et al. // *Oncol.* 2018; 4(1):54–62.

**Петрова А. Н.¹, Ионова Т. И.², Челышева Е. Ю.¹, Шухов О. А.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹,
Никитина Т. П.², Порфирьева Н. М.³, Зинковская А. В.³, Цыба Н. Н.¹, Туркина А. Г.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

³ Межнациональный центр исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ
С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ ДО И ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ**

**Anna N. Petrova¹, Tatyana I. Ionova², Ekaterina Yu. Chelysheva¹, Oleg A. Shukhov¹,
Anastasiya V. Bykova¹, Irina S. Nemchenko¹, Tatiana P. Nikitina², Natalia M. Porfirieva³,
Anna V. Zinkovskaya³, Nikolay N. Tsyba¹, Anna G. Turkina¹**

¹ National Research Center for Hematology, Moscow

² Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg

³ Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg

**QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
IN DEEP MOLECULAR RESPONSE BEFORE AND AFTER TYROSINE KINASE
INHIBITORS TREATMENT DISCONTINUATION**

Резюме. Цель: Изучить качество жизни (КЖ) больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с глубоким молекулярным ответом (МО) до отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) и проанализировать динамику показателей КЖ после прекращения терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 97 больных ХМЛ в хронической фазе, соответствующих следующим критериям: терапия любыми ИТК длительностью ≥ 3 лет; глубокий МО (BCR-ABL $\leq 0,01$ % IS) длительностью 2 лет. Терапию возобновляли при потере большого молекулярного ответа (BCR-ABL $\geq 0,1$ % IS). КЖ оценивалось с помощью опросника RAND SF-36, который заполнялся пациентами перед отменой и в течение 12 месяцев после отмены терапии.

Результаты. Показатели КЖ больных ХМЛ перед отменой ИТК несущественно ниже по сравнению с условно-здоровыми респондентами, значимое различие выявлено только по шкале физического функционирования. В течение 12 месяцев после отмены терапии у больных ХМЛ наблюдалось улучшение показателей КЖ по шкалам физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования. У больных с обострением сопутствующих заболева-

Abstract. Aim. We aimed to study the quality of life (QoL) in chronic myeloid leukemia (CML) patients with deep molecular response (DMR) before and after tyrosine kinase inhibitors (TKIs) discontinuation.

Patients and methods. In total 97 CML patients in chronic phase who had received therapy by any TKIs ≥ 3 years with sustained DMR (BCR-ABL ≤ 0.01 % IS) during ≥ 2 years were enrolled into the study. TKI were resumed in pts with major molecular response loss (MMR loss, BCR-ABL $> 0,1$ %). The QoL was evaluated by RAND SF-36 questionnaire at baseline and during 12 months after TKI stop.

Results. The physical functioning of CML patients before stopping TKI treatment compared to the healthy controls was significantly worse ($p < 0.05$). Other QoL scales before stopping TKI treatment were slightly worse with no statistically significant difference compared to healthy controls. The improvement of physical functioning, general health and role limitations emotional was found in CML patients during 12 months after TKI discontinuation. QoL in patients with acute comorbidity status at baseline ($n = 42$) was significantly worse by all SF-36 scales, except mental health, compared with patients with stable comorbidity status and with no comorbidity. The Integral QoL Index (IQoLI) at baseline was

ний (СЗ) на момент включения в исследование (n = 42) показатели КЖ были достоверно ниже по 7 из 8 шкал опросника SF-36 и по интегральному показателю качества жизни (ИПКЖ) по сравнению с больными без СЗ и с СЗ вне обострения. В динамике через 3 месяца наблюдения без терапии в группе пациентов с обострением СЗ отмечено достоверное улучшение показателей общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья и ИПКЖ. У пациентов с токсичностью терапии ИТК 2 степени (n = 18) на момент включения в исследование выявлены более низкие показатели КЖ по шкалам ролевого физического функционирования и жизнеспособности по сравнению с больными без токсичности или с токсичностью 1 степени. Через 3 мес наблюдения без терапии наблюдалось значимое улучшение этих показателей а также общего здоровья.

Заключение. КЖ у больных ХМЛ с глубоким МО на фоне терапии ИТК несущественно ниже в сравнении с общей популяцией. Отрицательное влияние на показатели КЖ перед отменой лечения оказывали СЗ в стадии обострения и токсичность ИТК 2 степени. После отмены лечения у больных с СЗ в обострении и токсичностью ИТК отмечается наиболее выраженное улучшение КЖ в динамике. В целом, отмена терапии ИТК оказывает положительное влияние на показатели КЖ больных ХМЛ.

Ключевые слова. Хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, глубокий молекулярный ответ, ремиссия без лечения, качество жизни.

Введение. В настоящее время в результате применения высокоэффективной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) сравнима с общей популяцией. На фоне постоянной терапии у 40–60 % больных возможно достижение глубокого молекулярного ответа (МО), определяемого как уровень химерного транскрипта BCR-ABL < 0,01 % [1, 2]. Современные исследования показывают, что при условии длительного стабильного глубокого МО, часть больных ХМЛ могут безопасно прекратить терапию без возникновения рецидива [3].

Комплексная оценка состояния больных ХМЛ после прекращения лечения должна

also significantly lower in group with acute comorbidity. The significant positive changes by general health, energy/vitality, mental health and IQoLI were observed at 3 months after TKI stop in patients with acute comorbidity status. QoL in patients with 2-nd grade TKI toxicity at baseline (n = 18) was significantly worse by role limitations physical and energy/vitality compared with patients with 1-st grade TKI toxicity and with no toxicity. There was a significant improvement by these scales as well as by general health at 3 months after TKI stop.

Conclusion. The QoL in CML patients with DMR on TKI treatment is slightly worse as compared to general population. Negative effects on CML patients QoL before TKI therapy discontinuation were acute comorbidity status and 2-nd grade TKI toxicity. Patients with acute comorbidity and TKI toxicity had more pronounced positive QoL changes after treatment cessation than other patients. In general, the TKI therapy discontinuation had a positive effect on the QoL of CML patients.

Key words. Chronic myeloid leukemia, deep molecular response, tyrosine kinase inhibitors, treatment-free remission, quality of life.

включать, наряду с клиническими и лабораторными показателями, информацию о качестве жизни пациентов [4], которое является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [5]. Базовым инструментом исследования КЖ служат специально разработанные для каждого раздела клинической медицины опросники.

Предполагается, что прекращение терапии ИТК может улучшить качество жизни больных ХМЛ, однако следует отметить, что исследования, посвященные оценке качества жизни у больных ХМЛ после прекращения те-

рапии ИТК, в настоящее время немногочисленны, а имеющиеся данные противоречивы.

По данным исследования ISAV по прекращению терапии иматинибом зарегистрировано значительное уменьшение выраженности таких симптомов, как тошнота, диарея, слабость, бессонница, и улучшение показателя общего благополучия (well-being) через 1 месяц наблюдения без лечения [6]. В корейском исследовании KID было отмечено снижение выраженности иматиниб-связанных симптомов через 6 месяцев наблюдения без терапии по сравнению с исходной оценкой на скрининге, однако не отмечено значительного улучшения показателей физического и психического здоровья [7]. В двух международных исследованиях ENESTop и ENESTfreedom (прекращение лечения нилотинибом в 1 и 2 линии) были зарегистрированы минимальные изменения показателей качества жизни больных через 12 мес. после прерывания терапии [8, 9].

Результаты исследований, опубликованные к настоящему времени, не отражают влияния отдельных факторов, таких как возраст, коморбидность и нежелательные явления терапии ИТК, на показатели качества жизни больных ХМЛ как до прекращения терапии, так и в течение периода отмены ИТК.

Цель данного исследования — изучить качество жизни больных ХМЛ с длительным глубоким МО до отмены терапии в сравнении с условно здоровыми респондентами, в зависимости от наличия сопутствующей патологии и токсичности ИТК, а также проанализировать динамику показателей качества жизни после отмены терапии ИТК.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в рамках протокола клинической апробации, одобренного министерством здравоохранения РФ «Метод наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования».

Критерии включения в исследование: больные ХМЛ старше 18 лет в хронической фазе; терапия любыми ИТК в качестве первой или второй линии длительностью не менее 3 лет; глубокий МО (МО4) длительностью не менее 2 лет; не менее 3 молекулярных исследований за последний год наблюдения,

подтверждающих глубокий МО (МО4), в том числе в сертифицированной лаборатории (НМИЦ Гематологии).

Сбор информации осуществлялся проспективно. Молекулярный ответ после прекращения терапии ИТК оценивался методом количественной ПЦР 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев наблюдения, 1 раз в 2 месяца в течение 6–12 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца. Глубокий МО определялся как уровень транскрипта BCR-ABL \leq 0,01 % IS либо как отрицательный результат — при чувствительности количественной ПЦР 4lg. Терапию тем же ИТК возобновляли при потере большого молекулярного ответа (БМО) — уровне транскрипта BCR-ABL > 0,1 % (однократное подтверждение). ПЦР-контроль после возобновления лечения осуществлялся 1 раз в 3 месяца до восстановления глубокого МО4, далее в течение еще 6-ти месяцев.

Пациенты наблюдались в НКО химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ. На каждом визите фиксировались жалобы и оценивался клинический статус больных.

Оценку качества жизни проводили с помощью опросника RAND SF-36, который заполнялся пациентами в следующие контрольные точки: до отмены терапии ИТК, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после отмены терапии.

Опросник RAND SF-36 является общим опросником оценки качества жизни, который может использоваться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе и онкогематологического профиля. Производится оценка показателей качества жизни за последний месяц. Опросник состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника, тем лучше показатель качества жизни. На основе шкал опросника RAND SF-36 методом интегральных профилей определяется интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) [10].

Статистический анализ. Характер распределения данных анализировали с помощью теста Шапиро-Уилка. В каждой группе представлена описательная статистика для шкал опросника RAND SF-36 в виде количества наблюдений, средних арифметических значений и стандартных отклонений. Для сравнительного анализа качества жизни у больных и условно здоровых применяли тест Манна-Уитни. Группу сравнения составили условно-здоровые респонденты, соответствующие по полу и возрасту группе больных ХМЛ (n = 97). Для сравнения показателей более чем в двух группах применяли дисперсионный анализ (ANOVA) или его непараметрический аналог — критерий Крускалла-Уоллиса. Для апо-

стериорных множественных сравнений применяли тест Бонферрони. Качество жизни больных в динамике анализировали с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (ANOVA) или его непараметрического аналога — анализа Фридмана, также проводили парные сравнения показателей с помощью парного t-критерия Стьюдента или парного t-критерия Вилкоксона. Для сравнения распределения пациентов в группах в зависимости от пола и возраста использовали критерий χ^2 . Все тесты двусторонние; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. В анализ включено 97 больных ХМЛ с глубоким МО. Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики 97 больных ХМЛ с глубоким МО на момент отмены терапии

Всего больных, n (%)	97 (100)
Пол м: ж, %	49:51
Возраст, лет, Me (min-max)	46 (22–80)
Наличие сопутствующих заболеваний, n больных, (%):	81 (83,5)
В обострении перед отменой ИТК, n больных	42
Вне обострения перед отменой ИТК, n больных	39
ИТК на момент отмены терапии:	
Иматиниб, n больных (%)	67 (69)
ИТК 2-го поколения, n больных (%)	30 (31)
Наличие токсичности терапии ИТК, n больных (%):	60 (62)
1 степени, n больных	42
2 степени, n больных	18
Сочетание сопутствующих заболеваний и токсичности на момент отмены терапии, n больных (%)	54 (67%)

Выживаемость без потери БМО составила 53 % и 52 % через 12 мес и 24 мес, соответственно, при Me наблюдения за всей группой 25 мес (12–42 мес). Из 97 больных у 51 (53 %) сохранялся БМО после отмены терапии ИТК, у 46 (47 %) больных развился молекулярный рецидив и терапия была возобновлена.

Для изучения качества жизни больных ХМЛ до отмены терапии ИТК на первом этапе проведен анализ показателей качества жизни у больных ХМЛ в сравнении с соответствующими показателями условно здоровых респондентов. Профили качества жизни больных ХМЛ и условно-здоровых респондентов представлены на *рис. 1*, из которого видно, что в группе больных ХМЛ перед отменой ИТК показатели

несущественно ниже, чем в группе сравнения по большинству шкал. Статистически значимые различия выявлены лишь по шкале физического функционирования ($p < 0,05$).

Далее были проанализированы показатели качества жизни у больных ХМЛ трех групп: больных без сопутствующих заболеваний (n = 16); больных, с наличием сопутствующих заболеваний вне обострения (n = 39) и больных, имеющих сопутствующие заболевания в стадии обострения на момент включения в исследование (n = 42). Различий по полу и возрасту между больными 3-х групп не было ($p > 0,05$).

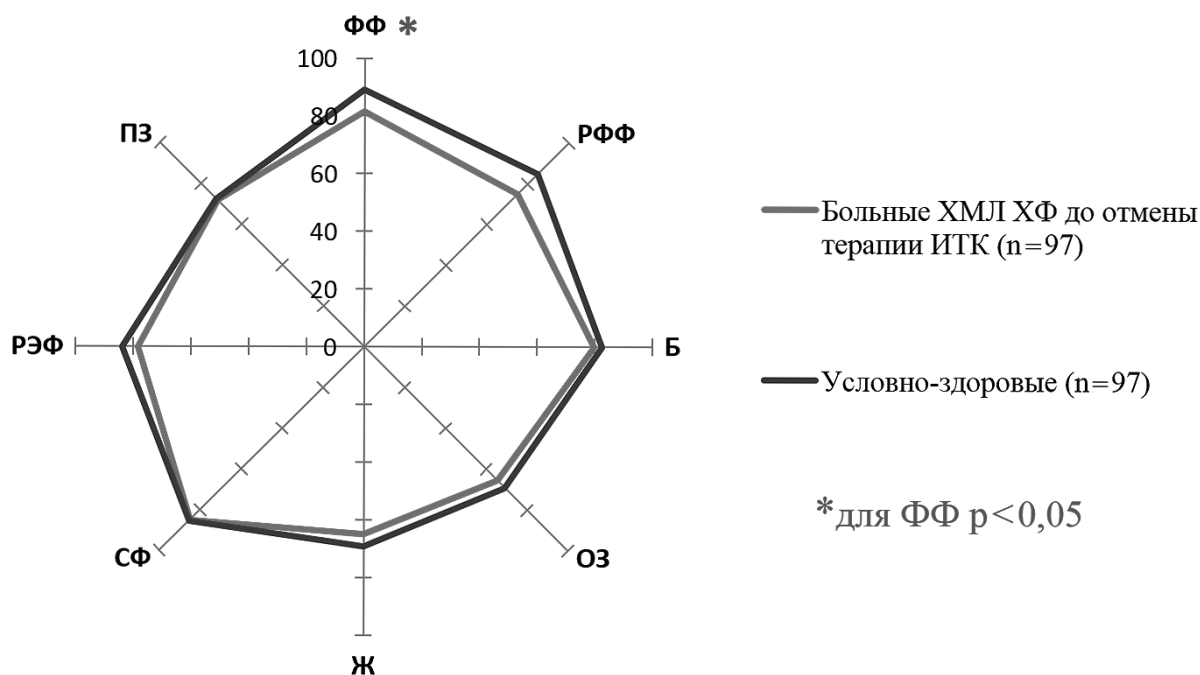


Рисунок 1. Профили качества жизни больных ХМЛ до отмены терапии ИТК и условно-здоровых респондентов (по данным SF-36)

Примечание. FF — физическое функционирование; RFF — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЕФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

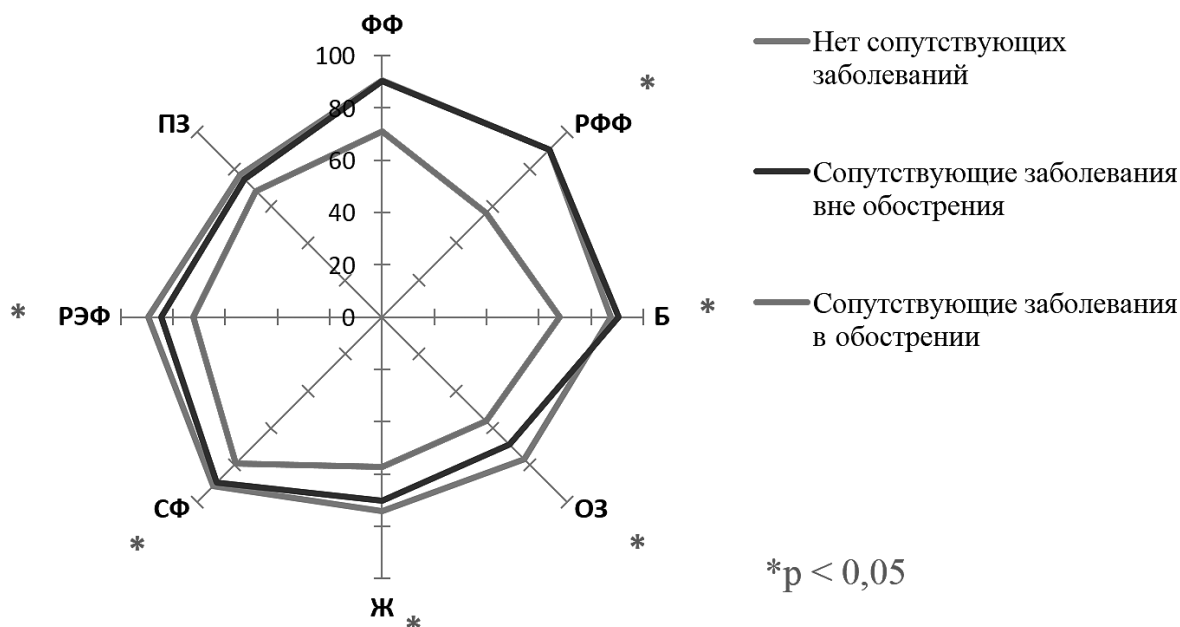


Рисунок 2. Профили качества жизни больных ХМЛ до отмены терапии ИТК в трех группах в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и их обострения (по данным SF-36)

Примечание. FF — физическое функционирование; RFF — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЕФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

Как показано на *рисунке 2*, по большинству шкал SF-36 средние показатели качества жизни ниже в группе больных с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения; статистически значимые различия между группами выявлены по всем шкалам SF-36, кроме психического здоровья ($p = 0,078$). ИПКЖ также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) в группе пациентов с обострением сопутствующих заболеваний (0,477) по сравнению как с группой пациентов без сопутствующих заболеваний (0,596) так и с сопутствующими заболеваниями вне обострения (0,582).

Был проведен анализ показателей качества жизни у больных ХМЛ до отмены лечения в зависимости от проявлений токсичности терапии ИТК на момент включения в исследование (*рис 3*). Качество жизни исследовалось в трех группах пациентов: с отсутствием токсичности терапии ИТК ($n = 37$), с наличием токсичности 1 степени ($n = 42$) и с наличием токсичности 2 степени ($n = 18$). Различия по полу и возрасту между группами не установлены ($p > 0,05$).

Статистически значимые различия выявлены по двум шкалам опросника SF-36: ролевое физическое функционирование и жизнеспособность — в группе больных с токсичностью 2 степени эти показатели оказались существенно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования была проанализирована динамика показателей качества жизни до и в разные сроки после отмены терапии ИТК. В анализ включили пациентов, имеющих данные о качестве жизни до отмены терапии ИТК и через 1, 3, 6 и 12 мес после отмены терапии ($n = 30$).

Как видно на *рис 4*, в течение года после отмены терапии ИТК у больных ХМЛ по большинству шкал опросника SF-36 выявлена тенденция к улучшению показателей; статистически значимые изменения установлены для шкал физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,05$). ИПКЖ через 12 мес наблюдения без терапии увеличился до 0,716 против 0,619 до отмены ИТК; однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

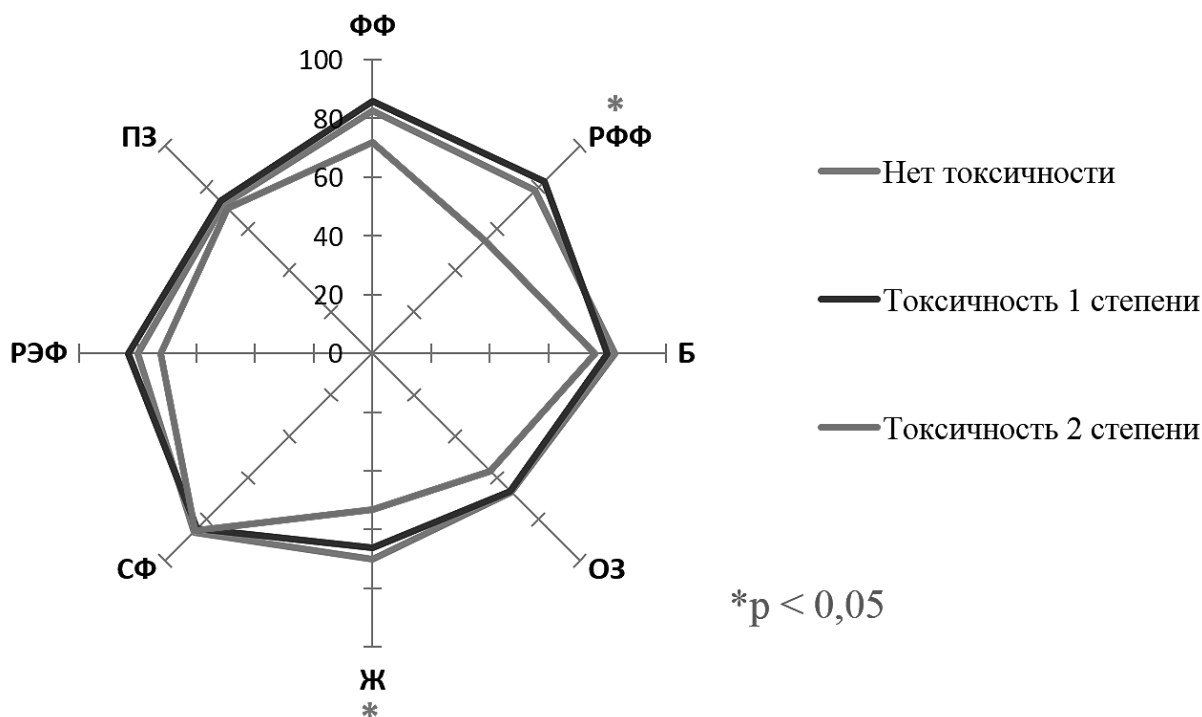


Рисунок 3. Профили качества жизни больных ХМЛ до отмены терапии ИТК в трех группах в зависимости от наличия токсичности ИТК перед отменой терапии (по данным SF-36)

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

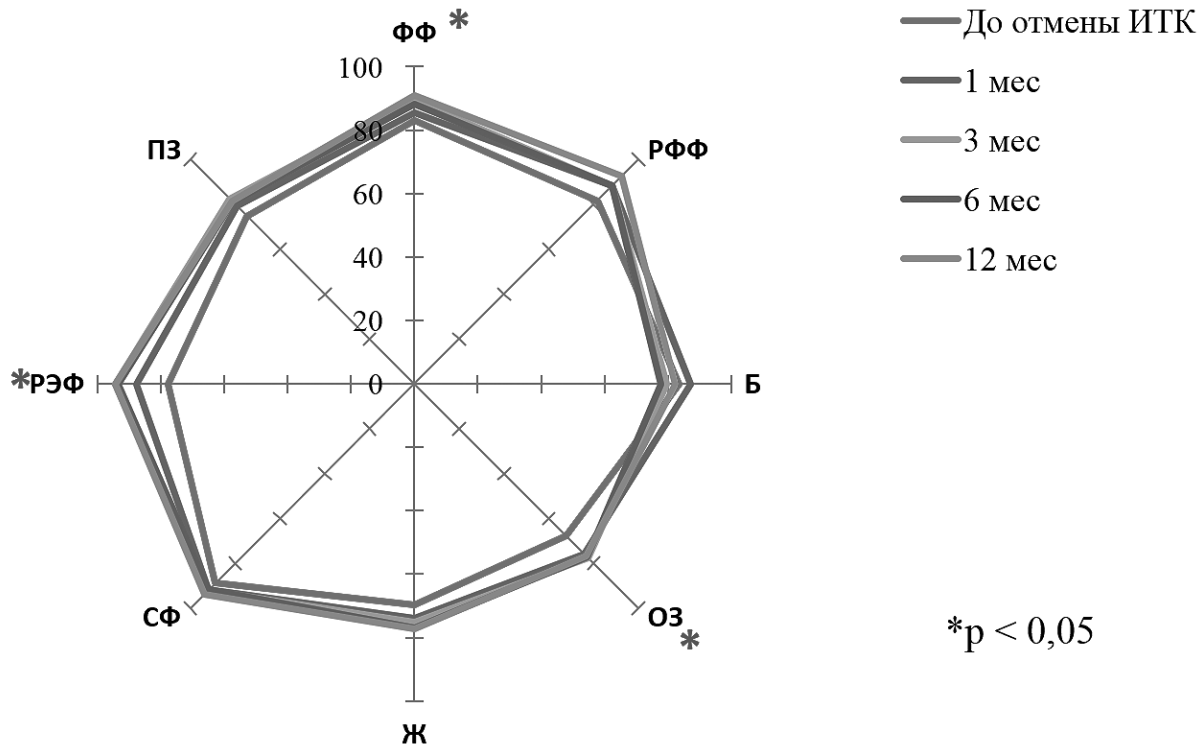


Рисунок 4. Профили качества жизни у больных ХМЛ до отмены терапии ИТК и в разные сроки в течение 12 мес после отмены терапии (по данным SF-36)

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

Отдельно проведен анализ динамики показателей качества жизни у больных ХМЛ через 3 мес наблюдения без терапии ИТК в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и их обострения в указанной контрольной точке. Из анализа исключались пациенты, у которых отсутствовал опросник качества жизни в контрольной точке 3 мес без терапии (выбывшие из исследования вследствие развития молекулярного рецидива или не заполнявшие опросник по другой причине).

На первом этапе были проанализированы средние изменения шкал опросника SF-36 через 3 мес наблюдения без терапии по сравнению с данными, полученными перед отменой, в трех группах: больных без сопутствующих заболеваний (n = 11), больных с наличием сопутствующих заболеваний вне обострения (n = 31) и больных с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения как перед отменой, так и через 3 мес наблюдения после отмены ИТК (n = 30).

Наибольшие изменения наблюдались в группе больных с сохраняющимся обострением сопутствующих заболеваний. Через 3 мес наблюдения без терапии по всем шкалам, кроме социального функционирования выявлена тенденция к улучшению показателей, статистически значимое улучшение выявлено по шкалам общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья (рис. 5). ИПКЖ также статистически значимо выше через 3 мес без терапии по сравнению с исходным: 0,448 до отмены ИТК против 0,552 через 3 мес (p = 0,017).

В группах больных без сопутствующих заболеваний и больных с сопутствующими заболеваниями вне обострения через 3 мес наблюдения без терапии не выявлено статистически значимых изменений показателей КЖ, за исключением шкалы боли. У больных с сопутствующими заболеваниями вне обострения этот показатель значимо ниже через 3 мес после отмены ИТК (p = 0,022).

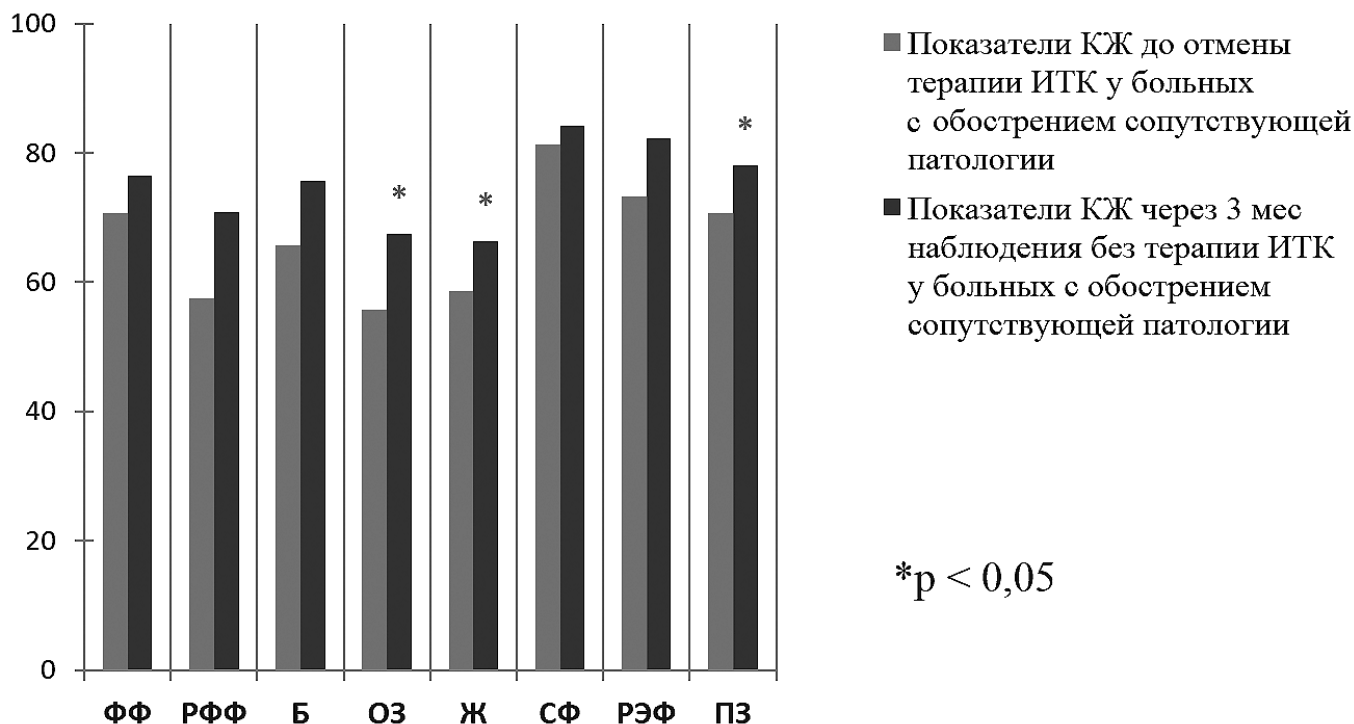


Рисунок 5. Средние показатели качества жизни больных ХМЛ с сопутствующими заболеваниями в обострении при отмене ИТК и через 3 мес наблюдения без терапии ИТК (по данным SF-36, n = 30)

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

Далее сравнили соотношение больных с улучшением, стабилизацией и ухудшением показателей качества жизни через 3 мес наблюдения без терапии по каждой шкале опросника SF-36 в двух группах — в группе больных без сопутствующих заболеваний/с сопутствующими заболеваниями вне обострения (n = 42) и в группе больных с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения (n = 30). Число больных с ухудшением качества жизни по всем шкалам опросника сопоставимо в данных группах (p > 0,05) и составляет не более трети от общего числа больных в каждой группе.

Число больных с улучшением качества жизни статистически значимо больше в группе с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения, по сравнению с группой без сопутствующих заболеваний/с сопутствующими

заболеваниями вне обострения по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли и социального функционирования (табл. 2).

Кроме этого, оценивался вклад токсичности ИТК в динамику показателей КЖ. Сравнивали группы больных без признаков токсичности ИТК в динамике показателей КЖ. Сравнивали группы больных без признаков токсичности (n = 29), с токсичностью 1-й (n = 36) и 2-й (n = 15) степеней. Пациенты, у которых отсутствовал опросник КЖ в контрольной точке 3 мес без терапии, не были включены в анализ (n = 17).

На основании проведенного анализа установлены статистически значимые изменения в группе с токсичностью 2 степени по шкалам ролевого физического функционирования, общего здоровья, и жизнеспособности (p < 0,05; рисунок 6). После отмены ИТК эти показатели повысились.

Таблица 2.

Соотношение числа пациентов согласно улучшению, стабилизации или ухудшению показателей качества жизни через 3 мес наблюдения без терапии в группе больных без сопутствующих заболеваний / с сопутствующими заболеваниями вне обострения и в группе больных с сопутствующими заболеваниями в обострении

Шкалы	Отсутствие сопутствующих заболеваний или сопутствующие заболевания вне обострения						Сопутствующие заболевания в обострении						Значение p
	Улуч.		Стаб.		Ухудш.		Улуч.		Стаб.		Ухудш.		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
ФФ	12	28,6	21	50,0	9	21,4	17	56,7	6	20,0	7	23,3	0.022
РФФ	2	4,8	36	85,7	4	9,5	9	30,0	15	50,0	6	20,0	0.003
Б	7	16,7	18	42,9	17	40,5	14	46,7	8	26,7	8	26,7	0.023
ОЗ	24	57,1	5	11,9	13	31,0	20	66,7	5	16,7	5	16,7	0.373
Ж	22	52,4	4	9,5	16	38,1	14	46,7	7	23,3	9	30,0	0.269
СФ	10	23,8	26	61,9	6	14,3	12	40,0	9	30,0	9	30,0	0.027
РЭФ	6	14,3	34	81,0	2	4,8	7	23,3	19	63,3	4	13,3	0.215
ПЗ	22	52,4	7	16,7	13	31,0	21	70,0	3	10,0	6	20,0	0.323

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье; ИПКЖ — интегральный показатель качества жизни.

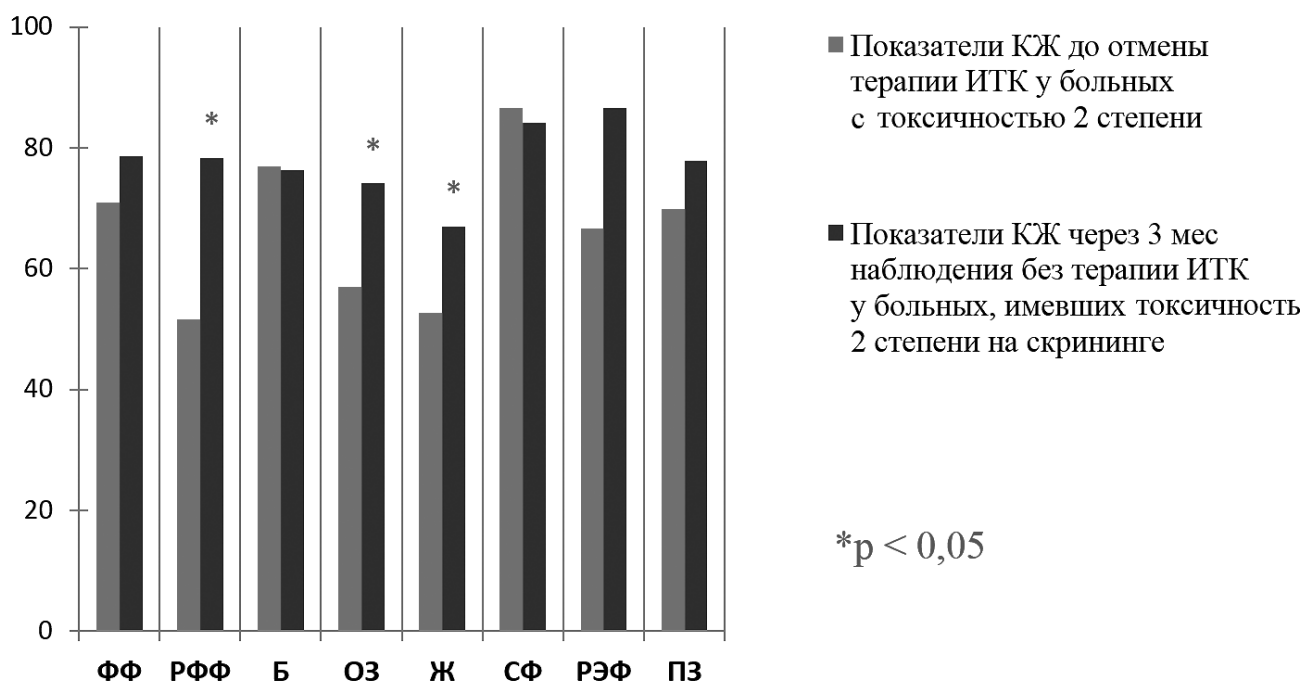


Рисунок 6. Средние показатели качества жизни больных ХМЛ с токсичностью ИТК 2 степени через 3 мес наблюдения без терапии по сравнению с показателями качества жизни до отмены ИТК (по данным SF-36, n = 15)

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

В двух других группах больных статистически значимое улучшение выявлено лишь по одной шкале в каждой группе: ролевого эмоционального функционирования — у пациентов, не имевших токсичности перед прекращением лечения ($n = 29$), общего здоровья — у пациентов с токсичностью 1 степени ($n = 36$). Необходимо отметить, что у 95 % больных токсичность, наблюдавшаяся перед отменой терапии ИТК, разрешилась к 3 мес наблюдения без лечения.

Обсуждение. Основными характеристиками показателей качества жизни являются многомерность, изменяемость во времени и участие самого больного в оценке его состояния. Многомерность понятия качества жизни при использовании адекватных методов ее оценки позволяет получить объективную информацию о состоянии больного, дополняющую данные клинических и лабораторных методов исследования. В медицинской практике отдельные параметры качества жизни и его интегральный показатель используются для оценки тяжести состояния больного, динамического наблюдения за пациентами, а также оценки эффективности проводимой терапии. Наиболее демонстративными являются результаты исследования качества жизни на разных этапах лечения больных.

В настоящем исследовании проведена оценка качества жизни у 97 больных ХМЛ со стабильным глубоким МО как на фоне терапии ИТК, так и после ее отмены. Следует отметить, что показатели качества жизни у больных ХМЛ с глубоким МО на терапии ИТК оказались незначительно снижены в сравнении с показателями условно-здоровых лиц. В группе больных ХМЛ значимо снижен лишь показатель физического функционирования. При этом пред отменой терапии наиболее выраженное отрицательное влияние на качество жизни было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний в стадии обострения.

Конфликты интересов

Ионова Т. И.: главный исследователь в наблюдательных исследованиях, проводимых компаниями BMS и Такеда.

Челышева Е. Ю.: предоставление консультаций Фьюжн Фарма, проведение лекций для Новартис;

Шухов О. А.: предоставление консультаций и проведение лекций для Новартис, Пфайзер;

Туркина А. Г.: предоставление консультаций Новартис, Пфайзер, Фьюжн Фарма;

Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Зинковская А. В., Цыба Н. Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В течение года после отмены терапии ИТК у больных ХМЛ выявлена положительная динамика физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и общего здоровья, а также тенденция к увеличению ИПКЖ. В исследовании ISAV [6] также было зарегистрировано улучшение общего благополучия, наряду с уменьшением выраженности нескольких симптомов, однако по данным двух исследований ENESTop и ENESTfreedom [8, 9] значительных изменений показателей качества жизни после отмены лечения не было выявлено. Предположительно, такой результат связан с исходно высоким качеством жизни пациентов перед прекращением терапии в данных исследованиях, которые не имели значительных нежелательных явлений на терапии нилотинибом в течение минимум 3х лет перед остановкой лечения.

У большинства больных с симптомами обострения сопутствующих заболеваний они сохранялись и через 3 мес после прекращения терапии, однако именно в этой группе пациентов положительная динамика показателей качества жизни наиболее выражена. Можно предположить взаимосвязь такого результата с прекращением воздействия побочных эффектов ИТК после отмены терапии, что подтверждается статистически значимым улучшением после прекращения лечения нескольких показателей качества жизни у пациентов с токсичностью 2 степени.

В целом, отмена терапии ИТК оказала положительное влияние на показатели качества жизни больных ХМЛ. Такой терапевтический подход, в первую очередь, актуален для больных с нежелательными явлениями терапии ИТК или обострением симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, и дает возможность сохранения удовлетворительного качества жизни.

Источник финансирования: Исследование КЖ проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в качестве субпроекта протокола клинической апробации Министерства здравоохранения РФ «Метод наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования». Дополнительных финансовых средств не привлекалось.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *Все авторы*

Сбор и обработка данных: *Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Зинковская А. В., Цыба Н. Н.*

Представление материалов исследования: *Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Зинковская А. В., Цыба Н. Н.*

Подготовка рукописи: *Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Зинковская А. В., Цыба Н. Н.*

Окончательное одобрение рукописи: *Туркина А. Г., Ионова Т. И.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hochhaus A., Larson R. A., Guilhot F. et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. // *N Engl J Med.*— 2017.— Vol. 376, № 10.— P. 917–927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324. PMID: 2827302
2. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T. P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. // *Leukemia.*— 2016.— Vol. 30, № 5.— P. 1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5. PMID: 26837842
3. Saubele S., Richter J., Hochhaus A. et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. // *Leukemia.*— 2016.— Vol. 30, № 8.— P. 1638–1647. DOI: 10.1038/leu.2016.115
4. Ионова Т. И., Никитина Т. П., Ломаиа Е. Г. и др. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. // *Онкогематология.*— 2015.— Т. 10, № 3.— С. 18–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27
5. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в клинической медицине. // *Вестник национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова.*— 2006.— Т. 1.— № 1.— С. 91–100
6. Mori S., le Coutre P., Abruzzese E., et al. Imatinib Suspension and Validation (ISAV) study: final results at 79 months [abstract]. // *Blood.*— 2018.— Vol. 132 (Supplement 1).— P. 461. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112982
7. Park J., Lee S., Jeong S., et al. Change of health-related profiles after imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. // *Leuk Lymphoma.*— 2016.— Vol. 57, N2.— P. 341–347. DOI: 10.3109/10428194.2015.1049166.
8. Hochhaus A., Gómez Casares M. T., Stentoft J., et al. Patient-reported quality of life before and after stopping treatment in the ENESTfreedom trial of treatment-free remission for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase [abstract]. // *Blood.*— 2016.— Vol. 128, N22.— P. 3066. DOI:10.1182/blood.V128.22.3066.3066
9. Mahon F., Voquimpani C. M., Takahashi N., et al. Patient-reported quality of life before and after stopping treatment in the ENESTop trial of treatment-free remission for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase [abstract]. // *Blood.*— 2016.— Vol. 128, N22.— P. 1891. DOI:10.1182/blood.V128.22.1891.1891
10. Novik A., Ionova T., Kishtovich A., Tsepkova A., Mylnikov S. Stratification of patients using QoL parameters by the method of integral profiles. // *Quality of Life Research.*— 2003.— Vol. 12, N7.— P. 770.

Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р., Чубукина Ж. В., Розанова О. Е., Бубнова Л. Н.

ФГБУ Российский НИИ Гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

**АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ HLA-DRB1
С РАЗВИТИЕМ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ**

Pavlova I. E., Glazanova T. V., Shilova E. R., Chubukina Zh. V., Rozanova O. E., Bubnova L. N. Russian

Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg, Russian Federation

**ASSOCIATION OF HLA-DRB1 GENES WITH THE DEVELOPMENT
OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA**

Резюме. Роль иммунной системы в развитии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) подтверждается обнаружением ассоциации между ПНГ и определенными аллельными вариантами генов Главного комплекса гистосовместимости (HLA-генов). При этом механизмы таких ассоциаций остаются неясными. Возможно, это зависит от функциональных свойств определенных молекул HLA-генов.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей распределения HLA-DRB1 аллелей у больных ПНГ, проживающих в европейской части России. На основании результатов иммуногенетического обследования 77 пациентов: 55 — с апластической анемией (АА), 6 — с миелодиспластическим синдромом (МДС) и 16 — с ПНГ, образцы периферической крови, которых направлялись в лабораторию иммуногематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России из различных регионов европейской части России для выявления ПНГ-клона, получены данные о частотном распределении групп аллелей гена HLA-DRB1 у больных с выявленным ПНГ-клоном. Установлено, что частота HLA-DRB1*15:01 значительно повышена как в группе больных ПНГ, так у больных АА/ПНГ и МДС/ПНГ. Величина патологического клона не связана с DRB1*15:01, так как у пациентов как с большим, так и с малым клоном с высокой частотой (58,54 % и 81,25 % соответственно) выявлялся этот аллель. К протективным иммуногенетическим факторам развития ПНГ-клона можно отнести такие иммуногенетические маркеры, как HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*16.

Полученные сведения об иммуногенетических маркерах развития ПНГ-клона можно использовать в качестве дополнительных

Abstract. The role of the immune system in the development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is confirmed by the discovery of an association between PNH and certain allelic variants of the genes of the Major Histocompatibility Complex (HLA genes). Moreover, the mechanisms of such associations remain unclear. Perhaps this depends on the functional properties of certain molecules of the major histocompatibility complex.

The aim of this study was to study the characteristics of the distribution of HLA-DRB1 alleles in PNH patients living in the European part of Russia. Based on the results of HLA-typing of 77 patients: 55 — with aplastic anemia (AA), 6 — with myelodysplastic syndrome (MDS) and 16 — with PNH, peripheral blood samples, which were sent to the laboratory of the immunohematology of the Russian Research Institute of hematology and transfusiology from various regions of the European part of Russia. To identify the PNH clone, we obtained data on the frequency distribution of HLA-DRB1 in patients with the established PNH clone. It was found that the frequency of HLA-DRB1*15:01 was significantly increased both in the group of PNH patients, as in patients with AA/PNH and MDS/PNH. The magnitude of the pathological clone is not associated with DRB1*15:01, since in patients with both large and small clones, this allele was detected with a high frequency (58,54 % and 81,25 %, respectively). The protective immunogenetic factors of PNH-clone development include HLA-DRB1*01 and HLA-DRB1*16. The information obtained on the immunogenetic markers of PNH clone development can be used as additional criteria for differential diagnosis, especially in cases of detection of a minor PNH clone.

Key words. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, HLA-DRB1

критериев прогнозирования течения заболевания, особенно в случаях выявления минорного клона ПНГ.

Ключевые слова. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, HLA-DRB1

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой редкое клональное заболевание крови, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом с рядом осложнений и склонностью к рецидивирующим тромбозам. В основе заболевания лежит приобретенная соматическая мутация *PIG A* гена в гемопоэтических стволовых клетках, что приводит к появлению одного или нескольких ПНГ-клонов с нарушенным синтезом гликозил-инозитоловых (GPI — *glycosylphosphatidylinositol*) якорных структур, осуществляющих фиксацию на мембране клеток GPI-связанных протеинов, защищающих собственные эритроциты от агрессивного действия активированного комплемента и комплемент-зависимого лизиса. В настоящее время для выявления ПНГ-клона используется метод высокочувствительной проточной цитометрии (ПЦ) с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (для ретикулоцитов и эритроцитов), CD24/FLAER (для гранулоцитов), CD14/FLAER (для моноцитов) [1; 2].

Для ПНГ характерно также наличие цитопении различной степени выраженности и нередко ассоциация с другими заболеваниями, связанными с костномозговой недостаточностью. По данным А. Д. Кулагина с соавторами моно- или билинейные цитопении встречаются у 2/3 больных с классической гемолитической ПНГ [3]. ПНГ-клон различной величины закономерно встречается также у определённой части больных апластической анемией (АА) (до 70 % больных) и миелодиспластическим синдромом (МДС) (10–25 %), реже — при других окогематологических заболеваниях [4; 5–7]. При этом размер клона может варьировать в широком диапазоне — от минорного клона до сочетанных вариантов АА/ПНГ, реже МДС/ПНГ с наличием признаков клинически значимого гемолиза и гемолитических кризов. Имеются многочисленные наблюдения, описывающие прогрессию с переходом АА в классическую гемолитическую ПНГ, сопровождающуюся нарастанием размера патологического клона,

преимущественно при достижении ремиссии АА [8–11]. В то же время, имеются сведения о случаях выявления ПНГ-клона небольшого размера без каких-либо клинических и лабораторных признаков патологии [12]. При этом большинство исследователей сходятся во мнении, что клинически значимым, как правило, является размер клона 10 % и более от общего числа клеток крови [8; 10; 13]

Несмотря на то, что молекулярно-генетические особенности и патогенетические механизмы ПНГ подробно изучены, отдельные аспекты остаются недостаточно освещёнными. Так, нет ясности в понимании тесной связи данной патологии с другими синдромами костномозговой недостаточности и причин прогрессии с экспансией ПНГ-клонов. Высказывается обоснованное мнение о наличии внутренних факторов эволюции ПНГ-клона [14]. Определённое значение в развитии и прогрессии заболевания придается иммунообусловленным механизмам. Если в патогенезе АА ведущим механизмом признается иммунообусловленная депрессия кроветворения, то в развитии ПНГ, по мнению ряда исследователей, играет роль иммунная атака и клональная экспансия через иммуноселекцию [15]. Значимым можно считать и утвердившееся в последние годы представление о том, что наличие ПНГ-клона у пациентов с АА является подтверждением иммуноопосредованного заболевания и фактором, прогнозирующим положительный ответ на стандартную иммуносупрессивную терапию [16–18].

Роль иммунной системы в развитии ПНГ подтверждается обнаружением ассоциации между ПНГ и определенными аллельными вариантами генов Главного комплекса гистосовместимости (HLA-генов). Наиболее часто в литературе упоминается ассоциация развития ПНГ клона с определенными аллелями HLA-генов класса II. В исследованиях, выполненных в разных популяциях — в Польше, Японии, Италии — была выявлена повышенная частота HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*04:01 и гаплотипа DRB1*15:01-DQA1*01:02-

DQB1*06: 02 [17–19]. В тоже время, есть сведения об особенностях HLA-генов класса I при этом заболевании — среди итальянских пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией была выявлена повышенная частота гаплотипа HLA-B *14:02-C*08:02 [19]. В одноцентровом исследовании, выполненном в Польше, у пациентов с апластической анемией и наличием ПНГ клона была выявлена ассоциация с аллелем HLA-B*18:01, тогда как для аллеля HLA-A*24:02 установлена протективная роль [20]. При этом механизмы ассоциации аллелей Главного комплекса гистосовместимости с ПНГ остаются неясными. Возможно, это зависит от функциональных свойств определенных молекул Главного комплекса гистосовместимости.

Таким образом, полученные зарубежными исследователями данные свидетельствуют о возможной роли HLA-генов класса I и класса II в развитии ПНГ. При этом в РФ изучение особенностей распределения аллелей HLA-генов

у пациентов с наличием ПНГ-клона не проводилось.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей распределения HLA-DRB1 аллелей у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), проживающих в европейской части России.

Материалы и методы. В исследование были включены 77 пациентов, образцы периферической крови которых направлялись в лабораторию иммуногематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России из различных регионов европейской части России для выявления ПНГ-клона. Основными диагнозами направления были: апластическая анемия (АА), ПНГ, миелодиспластический синдром (МДС). У подавляющего большинства пациентов (71,4 %) диагнозом направления на обследование являлся АА/ПНГ. Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлены в *таблице 1*.

Таблица 1.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Количество пациентов	77
Медиана возраста, лет	42 (16–74)
Пол:	
Мужской, чел. (%)	31 (40,3%)
Женский, чел. (%)	46 (59,7%)
Диагнозы направления	
АА / ПНГ (%)	55 (71,4%)
ПНГ (%)	16 (20,8%)
МДС / ПНГ (%)	6 (7,8%)

В качестве популяционного контроля использовалась группа доноров крови, жителей европейской части России, из 1456 человек в возрасте от 18 до 60 лет: мужчин — 871 (59,8 %), женщин — 585 (40,2 %), выразивших добровольное согласие на проведение иммуногенетического обследования для включения в регистр доноров костного мозга.

Диагностика наличия ПНГ-клона осуществлялась с помощью проточной цитометрии по общепринятой методике с использованием стандартного протокола, рекомендованного Международным Обществом Клинической Цитометрии (ICCS) [2].

ПНГ-клон определяли в периферической крови среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов, используя проточный цитофлуориметр Beckman Coulter (США). Использовали следующий набор реагентов: для выяв-

ления ПНГ клеток на эритроцитах — CD235a-FITC/ CD59-PE; на гранулоцитах — CD45-PC7/CD15-PC5/ CD24-PE/ FLAER-Alexa 488; на моноцитах — CD45-PC7/CD64-PC5/CD14-PE / FLAER-Alexa 488. Окрашивание лейкоцитов проводили по стандартной методике фенотипирования для цельной крови, для моноцитов и гранулоцитов в разных пробирках: после добавления к образцу цельной крови антител в объеме, предлагаемом производителем, и 20-ти минутной инкубации в темноте проводили лизирование эритроцитов с последующей отмывкой. Для выявления эритроцитов с ПНГ-фенотипом, цельную кровь предварительно разбавляли в 100 раз, затем инкубировали с антителами в отдельной пробирке с последующей обязательной двойной отмывкой.

Для проведения HLA-типирования гена DRB1 геномную ДНК выделяли из ядросо-

державших клеток периферической крови с использованием набора реагентов DNA BOX 500 производства «Protrans» (Германия). HLA-типирование гена DRB1 проводилось на уровне базового разрешения, т.е. выполнялось определение групп аллелей с помощью полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфичными праймерами (PCR-SSP) производства «Protrans» (Германия). В случае выявления группы аллелей HLA-DRB1*15 выполнялось высокоразрешающее типирование с помощью PCR-SSP с сиквенс-специфичными праймерами производства «Olerup» (Германия).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Arlequin software package, version 3.5. Достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты. На основании результатов, полученных с помощью проточной цитометрии, патологический клон среди гранулоцитов и/или моноцитов был выявлен у 57 (74,03 %) обследованных лиц; у 20 (25,97 %) пациентов,

направленных на обследование, ПНГ-клон не был обнаружен.

Величина ПНГ-клона варьировала от 0,1 % до 99,9 %, при этом клинически значимым считали клон более 10 %, т.н. «большой клон», а содержание клеток с ПНГ-фенотипом от 0,1 до 10 % расценивали как «малый клон». Большой клон был определен у 41 человека (73,2 %), малый клон — у 16 человек (26,8 %).

По результатам иммуногенетического обследования (HLA-типирования) определено, что из 13 установленных в настоящее время групп аллелей HLA-DRB1 в общей группе пациентов с наличием ПНГ-клона выявлены практически все, за исключением групп HLA-DRB1*10 и HLA-DRB1*12, что объясняется достаточно редкой их частотой у жителей европейской части нашей страны. Анализ распределения групп аллелей показал, что среди пациентов с наличием ПНГ-клона значительно повышена частота группы аллелей HLA-DRB1*15—66,07 % против 28,37 % в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2.

Частота групп аллелей HLA-DRB1 у пациентов с наличием ПНГ-клона

Группы аллелей	Частота в группе пациентов с ПНГ клоном (%), n=57	Частота в группе популяционного контроля (%), n= 1456	χ^2	p
HLA-DRB1*01	10,53	23,70	6,10	<0,005
HLA-DRB1*03	21,05	16,28	0,70	>0,05
HLA-DRB1*04	17,54	20,40	0,40	>0,05
HLA-DRB1*07	21,05	25,69	0,76	>0,05
HLA-DRB1*08	1,75	5,91	2,53	>0,05
HLA-DRB1*09	3,51	2,47	0,01	>0,05
HLA-DRB1*10	0,00	1,79	2,35	>0,05
HLA-DRB1*11	22,81	22,94	0,01	>0,05
HLA-DRB1*12	0,00	3,85	3,45	>0,05
HLA-DRB1*13	19,30	25,00	1,14	>0,05
HLA-DRB1*14	5,26	3,16	0,28	>0,05
HLA-DRB1*15	64,91	28,37	34,89	<0,0001
HLA-DRB1*16	1,75	8,65	4,26	<0,005

При последующем высокоразрешающем типировании группы аллелей HLA-DRB1*15 установлено, что в 100 % случаев в этой группе аллелей определялся HLA-DRB1*15:01.

На фоне столь значимого увеличения частоты HLA-DRB1*15:01 у пациентов с наличием ПНГ-клона установлено достоверное снижение частоты групп аллелей HLA-DRB1*01—10,75 % против 23,7 % и HLA-

DRB1*16—1,75 % против 8,65 % по сравнению с группой здоровых лиц.

У пациентов с отсутствием ПНГ-клона также было установлено 11 групп аллелей HLA-DRB1 (не выявлены HLA-DRB1*09 и HLA-DRB1*12). Распределение групп аллелей гена HLA-DRB1 незначительно отличалось от такового в группе популяционного контроля за исключением группы аллелей HLA-DRB1*14,

частота которой существенно превосходила частоту в контрольной группе: 20 % против 3,16 % (таблица 3), что может быть связано

с большой разницей в численности обследованных групп.

Таблица 3.

Частота групп аллелей HLA-DRB1 у пациентов с отсутствием ПНГ-клона

Группы аллелей	Частота в группе пациентов без ПНГ клона (%), n=20	Частота в группе популяционного контроля (%), n=1456	χ^2	p
HLA-DRB1*01	15,00	23,70	1,38	>0,05
HLA-DRB1*03	10,00	16,28	1,13	>0,05
HLA-DRB1*04	10,00	20,40	2,04	>0,05
HLA-DRB1*07	15,00	25,69	1,81	>0,05
HLA-DRB1*08	5,00	5,91	0,42	>0,05
HLA-DRB1*09	0,00	2,47	2,08	>0,05
HLA-DRB1*10	5,00	1,79	0,05	>0,05
HLA-DRB1*11	25,00	22,94	0,00	>0,05
HLA-DRB1*12	0,00	3,85	2,20	>0,05
HLA-DRB1*13	30,00	25,00	0,06	>0,05
HLA-DRB1*14	20,00	3,16	12,34	<0,05
HLA-DRB1*15	45,00	28,37	1,92	>0,05
HLA-DRB1*16	5,00	8,65	0,79	>0,05

В этой группе пациентов высокоразрешающее типирование группы аллелей HLA-DRB1*15 также выявило HLA-DRB1*15:01 в 100 % случаев.

Изучение частоты групп аллелей HLA-DRB1 среди пациентов в зависимости от величины патологического клона не показало

каких-либо значимых различий (таблица 4). Однако необходимо отметить, что в группе пациентов с малым ПНГ-клоном не выявлено лиц, имеющих в генотипе HLA-DRB1*01, а частота HLA-DRB1*15:01 существенно превосходила таковую в группе пациентов с большим ПНГ-клоном (81,25 % против 58,54 %).

Таблица 4.

Частота групп аллелей HLA-DRB1 у пациентов с ПНГ-клоном в зависимости от величины клона

Группы аллелей/ аллель	Частота в группе пациентов с большим ПНГ клоном (%), n=41	Частота в группе пациентов с малым клоном ПНГ клоном (%), n=16	χ^2	p
HLA-DRB1*01	14,63	0,00	1,29	>0,05
HLA-DRB1*03	19,51	25,00	0,67	>0,05
HLA-DRB1*04	17,07	18,75	0,29	>0,05
HLA-DRB1*07	19,51	25,00	0,67	>0,05
HLA-DRB1*08	0,00	6,25	3,49	>0,05
HLA-DRB1*09	2,44	6,25	2,26	>0,05
HLA-DRB1*10	0,00	0,00	-	
HLA-DRB1*11	29,27	12,50	0,96	>0,05
HLA-DRB1*12	0,00	0,00	-	
HLA-DRB1*13	21,95	12,50	0,19	>0,05
HLA-DRB1*14	4,88	6,25	0,75	>0,05
HLA-DRB1*15:01	58,54	81,25	3,70	>0,05
HLA-DRB1*16	4,88	6,25	0,75	>0,05

Изучение частоты групп аллелей HLA-DRB1 у пациентов с выявленным ПНГ-клоном в зависимости от диагноза (АА, МДС, ПНГ) показало, что наибольшая частота HLA-DRB1*15:01 наблюдалась в группе больных с АА (73,53 %), несколько реже этот аллель определялся

у пациентов с МДС (62,5 %) и ПНГ (53,33 %), однако во всех группах больных частота аллеля HLA-DRB1*15:01 существенно превышала этот показатель в группе популяционного контроля (таблица 5).

Частота групп аллелей HLA-DRB1 у пациентов с ПНГ-клоном в зависимости от диагноза

Таблица 5.

Группы аллелей/аллель	Частота в группе пациентов с АА (%), n = 34	Частота в группе пациентов МДС (%), n = 8	Частота в группе пациентов ПНГ (%), n = 15
HLA-DRB1*01	5,88	12,50	20,00
HLA-DRB1*03	20,59	12,50	26,67
HLA-DRB1*04	8,82	25,00	33,33
HLA-DRB1*07	29,41	12,50	6,67
HLA-DRB1*08	2,94	0,00	0,00
HLA-DRB1*09	5,88	0,00	0,00
HLA-DRB1*10	0,00	0,00	0,00
HLA-DRB1*11	32,35	12,50	13,33
HLA-DRB1*12	0,00	0,00	0,00
HLA-DRB1*13	5,88	37,50	40,00
HLA-DRB1*14	0,00	12,50	6,67
HLA-DRB1*15:01	73,53	62,50	53,33
HLA-DRB1*16	5,88	12,50	0,00

Заключение. В ходе выполненной работы нами впервые получены данные о распределении частот групп аллелей гена HLA-DRB1 у больных с установленным методом проточной цитометрии ПНГ-клоном, проживающих на территории европейской части России.

Установлено, что частота иммуногенетического маркера HLA-DRB1*15:01 значимо повышена как в группе больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией, так у больных АА/ПНГ и МДС/ПНГ, что согласуется с данными других авторов о сильных ассоциативных связях аллеля HLA-DRB1*15:01 с развитием ПНГ-клона [18–22]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клональная селекция гемопоэтических стволовых клеток с мутацией PIG A гена ассоциирована именно HLA-DRB1*15:01. В тоже время, согласно результатам наших исследований, наличие DRB1*15:01 не является фактором, определяющим величину патологического клона т.к. у пациентов как с большим, так и с малым клоном с высокой частотой выявлялся этот аллель. К протективным иммуногенетиче-

ским факторам развития ПНГ-клона, согласно результатам наших исследований, можно отнести такие иммуногенетические маркеры, как HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*16.

Несмотря на то, что в настоящее время для диагностики ПНГ-клона успешно применяется стандартный протокол с использованием проточной цитометрии, полученные нами новые сведения об иммуногенетических маркерах развития ПНГ-клона можно использовать в качестве дополнительных критериев дифференциальной диагностики, особенно в случаях выявления минорного клона ПНГ.

Учитывая тот факт, что по данным некоторых зарубежных авторов развитие ПНГ-клона ассоциировано с определенными генами HLA не только класса II, но и класса I, представляется интересным продолжить эту работу и провести иммуногенетическое обследование, включающее изучение аллелей генов HLA как класса I (HLA-A, B, C), так и класса II (HLA-DQB1, DQA1) пациентов с ПНГ-клоном, проживающих на территории европейской части РФ.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р.

Сбор и обработка данных: Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р., Розанова О. Е., Чубукина Ж. В.

Предоставление материалов исследования: Глазанова Т. В., Шилова Е. Р., Розанова О. Е., Чубукина Ж. В., Павлова И. Е.

Анализ и интерпретация: Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р.

Подготовка рукописи: Павлова И. Е., Глазанова Т. В., Шилова Е. Р.

Окончательное одобрение рукописи: Павлова И. Е., Шилова Е. Р., Бубнова Л. Н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borowitz M. J., Craig F. E., Digiuseppe J. A. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // *Cytometry B. Clin. Cytom.* — 2010. — Vol. 78, N4. — P. 211–230.
2. Sutherland D. R., Keeney M., Illingworth A. Practical Guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) clones by flow cytometry // *Cytometry Part B.* — 2012. — Vol. 82B. — P. 195–208.
3. Кулагин А. Д., Климова О. У., Добронравов А. В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: Анализ 150 наблюдений // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2017. — Т. 10, № 3. — С. 333–341.
4. De Latour R. P., Mary J. Y., Salanoubat C. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories // *Blood.* — 2008. — Vol. 112. — P. 3099–3106.
5. Glazanova T. V., Chubukina Z. V., Rozanova O. E. et al. Detection of PNH-clone in patients with depression of hemopoiesis // *Haematologica.* — 2013. — Vol. 98, suppl. 1. — P. 579.
6. Глазанова Т. В., Чубукина Ж. В., Розанова О. Е. и др. Выявление ПНГ-клона у пациентов с апластической анемией и миелодиспластическим синдромом // *Вестник гематологии.* — 2012. — Т. 8, № 4. — С. 41.
7. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* — 2014. — Т. 9, № 2. — С. 20–28.
8. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. // *Br. J. Haematol.* — 2014. — Vol. 164, N4. — P. 546–54.
9. Wanachiwanawin W., Siripanyaphinyo U., Piyawattanasakul N., et al. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia. // *Eur. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 76, Vol. 6. — P. 502–509.
10. Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Гальцева И. В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2016. — Т. 21, № 8. — С. 490–494.
11. Шилова Е. Р., Глазанова Т. В., Чубукина Ж. В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения // *Клиническая онкогематология.* — 2019. — Т. 12, № 3. — С. 319–328.
12. Hu R., Mukhina G., Piantadosi S. PIG-A mutations in normal hematopoiesis // *Blood* — 2005. — Т. 105, № 10 — P. 3848–54c.
13. Bessler M., Mason P., Hillmen P. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene // *EMBO J.* — 1994. — Vol. 13, N1. — P. 110–117.
14. Inoue N., Iziu-Sarumaru T., Murakami Y. et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) // *Blood.* — 2006. — Vol. 108, N13. — P. 4232–4236
15. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Козлов. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение — Новосибирск: Изд-во “Наука”, 2008. — 236 с.

16. Narkao S., Gale R. P. Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? // *Leukemia*.— 2016.— Vol. 30, N11.— P. 2127–2130.
17. Maciejewski J. P, Follmann D., Nakamura R. et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome // *Blood*.— 2001.— Vol 98.— P. 3513–3519.
18. Shichishima T, Okamoto M., Ikeda K. et al. HLA class II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*.— 2002.— Vol. 100.— P. 22–28.
19. Lombardi M. L., Terrazzano G., Cosentini E. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: significant association with specific HLA-A, -B, -C, and -DR alleles in an Italian population // *Human Immunology*.— 2008.— Vol. 69.— P. 202–206.
20. Nowak J., Mika-Witkowska R., Mendek-Czajkowska E. et al. The patterns of MHC association in aplastic and non-aplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*.— 2011.— Vol. 59.— P. 231–238.
21. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С. Апластическая анемия — СПб: Изд-во “Наука”; “Издательство КН”, 1995.— 232 с.
22. West A., Godley L., Churpek J. E. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2014.— Vol. 1310, N1.— P. 111–118.

Семенова Н. Ю., Артюхина З. Е., Бессмельцев С. С.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

**РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА
И СИГНАЛЬНОГО ПУТИ CXCR4/CXCL12 В РАЗВИТИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

Semenova N. Yu., Artyukhina Z. E., Bessmeltsev S. S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia, Saint-Petersburg

**THE ROLE OF THE BONE MARROW MICROENVIRONMENT AND THE CXCR4/CXCL12
SIGNALING PATHWAY IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE MYELOMA**

Резюме. Множественная миелома (ММ) — неизлечимое злокачественное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге. В обзоре освещаются современные данные, свидетельствующие о важной роли микроокружения костного мозга и сигнальных путей в развитии и прогрессии ММ. Среди многочисленных факторов микроокружения при развитии ММ значимую роль играют молекулы адгезии и сигнальные пути, связанные с ними. Комплекс рецептор-лиганд CXCR4/CXCL12 играет существенную роль в пролиферации, инвазии, распространении и лекарственной устойчивости при ММ. Сигналинг CXCR4/CXCL12 играет патологическую роль на разных стадиях ММ, участвует в метастазировании, ангиогенезе и активации антиапоптотических путей. Получены противоречивые данные о прогностической значимости уровней экспрессии сигнальных молекул. Дальнейшее изучение функционирования сигнального пути CXCR4/CXCL12 перспективно с точки зрения выявления новых эффективных методов лечения и комбинирования их с существующими стратегиями.

Ключевые слова. Множественная миелома, костный мозг, ниша гемопоэтических стволовых клеток, микроокружение, сигнальные пути, CXCR4, CXCL12.

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге (КМ), составляет 10–13 % всех гематологических опухолей [1]. Несмотря на значительные успехи в стратегиях лечения, на сегодняшний день ММ остается неизлечимой.

Abstract. Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant disease characterized by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. The review highlights current data indicating a significant role of the bone marrow microenvironment and signaling pathways in the development and progression of MM. Among the numerous factors of the microenvironment in the development of MM, adhesion molecules and the signaling pathways associated with them play a significant role. The CXCR4/CXCL12 receptor-ligand complex plays an essential role in the proliferation, invasion, spread, and drug resistance of MM. CXCR4/CXCL12 signaling plays a significant pathological role at different stages of MM, participates in metastasis, angiogenesis, and activation of anti-apoptotic pathways. Further study of the functioning of the CXCR4/CXCL12 axis is promising in terms of identifying new effective treatment methods and combining them with existing strategies..

Keywords. Multiple myeloma, bone marrow, hematopoietic stem cell niche, microenvironment, signal pathways, CXCR4, CXCL12

Это заболевание обычно возникает из предопухолевого состояния, называемого моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS). Клон миеломы эволюционирует от MGUS через тлеющую миелому к миеломе симптоматической, и состояние высокого риска, плазмоклеточной лейкемии или экстрамедуллярной миеломы являются

конечными результатами клональной эволюции [1, 2].

Несмотря на успехи развития новых способов лечения, в том числе совершенствования методик трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), не теряет актуальности изучение взаимодействий опухоли с микроокружением.

Микроокружение КМ включает как клеточные, так и внеклеточные компоненты и регулирует пролиферацию и дифференцировку ГСК. Специализированные клетки микроокружения влияют друг на друга, как посредством клеточных контактов, так и растворимых регуляторных факторов и вся система находится в динамическом равновесии. Такое многокомпонентное микроокружение с определенными анатомическими характеристиками называют нишей ГСК КМ. При развитии лимфопролиферативных заболеваний, в том числе ММ, микроокружение КМ может изменяться под действием контактов с опухолевыми клетками. По результатам исследований последних лет описаны так называемые опухолевые ниши, в которых микроокружение способствует пролиферации и экспансии опухоли [3–5].

Считается, что переход между стадиями заболевания ММ регулируется посредством влияния иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, которое поддерживает рост и выживание клеток ММ [1, 2, 6].

Механизмы развития лекарственной резистентности также во многом связаны с микроокружением опухолевых клеток, причем не только с выделяемыми в строму регуляторными факторами, а также с клеточными контактами с определенными клетками ниши. Так, в ряде экспериментов с культурами клеток ММ было показано, что кондиционные среды от мезенхимных стромальных клеток (МСК) не очень эффективны для защиты опухолевых клеток от апоптоза под влиянием терапии при ММ. Однако, факторы, которые выделяют МСК при непосредственном контакте с опухолевыми клетками, увеличивают пролиферативную активность последних [7].

Строение ниши костного мозга. Ниша представляет собой как структурно-анатомическую область локализации стволовых клеток, так и биохимическое окружение, необходимое для регуляции судьбы стволовых клеток. Именно ниша контролирует вход-

ление ГСК в клеточный цикл, нахождение их в состоянии покоя, регулирует развитие дочерних клеток. Концепция ниши была впервые предложена в отношении ГСК и на данный момент ГСК являются наиболее изученными стволовыми клетками организма. Первое подтверждение данной концепции было получено Dexter T.M. et al. и соавторами, которые показали, что стромальные клетки КМ могут поддерживать гранулопоэз *in vitro* [8].

В последние годы изучение ниши расширило наши представления об элементах КМ, которые участвуют в поддержании ГСК. Долгое время поддерживалась гипотеза существования 2-х ниш — эндостальной и сосудистой. После более подробного изучения сосудистой ниши предложили выделять артериолярную, синусоидальную и периваскулярную ниши по разному вкладу в поддержание ГСК [4].

Изначально предполагалось, что в зоне эндоста располагаются ГСК в состоянии покоя, в то время как в области синусоидов распределяются ГСК в фазе пролиферации [9]. Позднее было показано, что в области синусоидов располагаются не только активно делящиеся ГСК, но также и клетки в состоянии покоя, а ГСК в эндостальной нише предпочтительно локализуются рядом с микрососудами [10]. Также 3-х-мерная визуализация ГСК в КМ показала, что только незначительный процент ГСК локализуется в зоне эндоста, что достоверно не отличается от случайного распределения ГСК в этой области [11].

В экспериментальных работах на мышах было показано, что ГСК располагаются преимущественно в области кровеносных сосудов (артериол и синусоидов), взаимодействуя с МСК, перидцитами и эндотелиальными клетками [12–14]. Затем были обнаружены и другие участники регуляции ГСК: Шванновские клетки, остеокласты [5]. Также в поддержании функционирования ГСК принимают участие некоторые зрелые клетки гемопоэтического ряда, что было показано для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, регуляторных Т-клеток и мегакариоцитов (рис. 1) [3, 9]. В связи с определенными противоречиями в данных и большим количеством клеток, участвующих в поддержании ГСК некоторые авторы предпочитают рассматривать нишу ГСК, как одно целое с множеством клеточных компонентов [15].

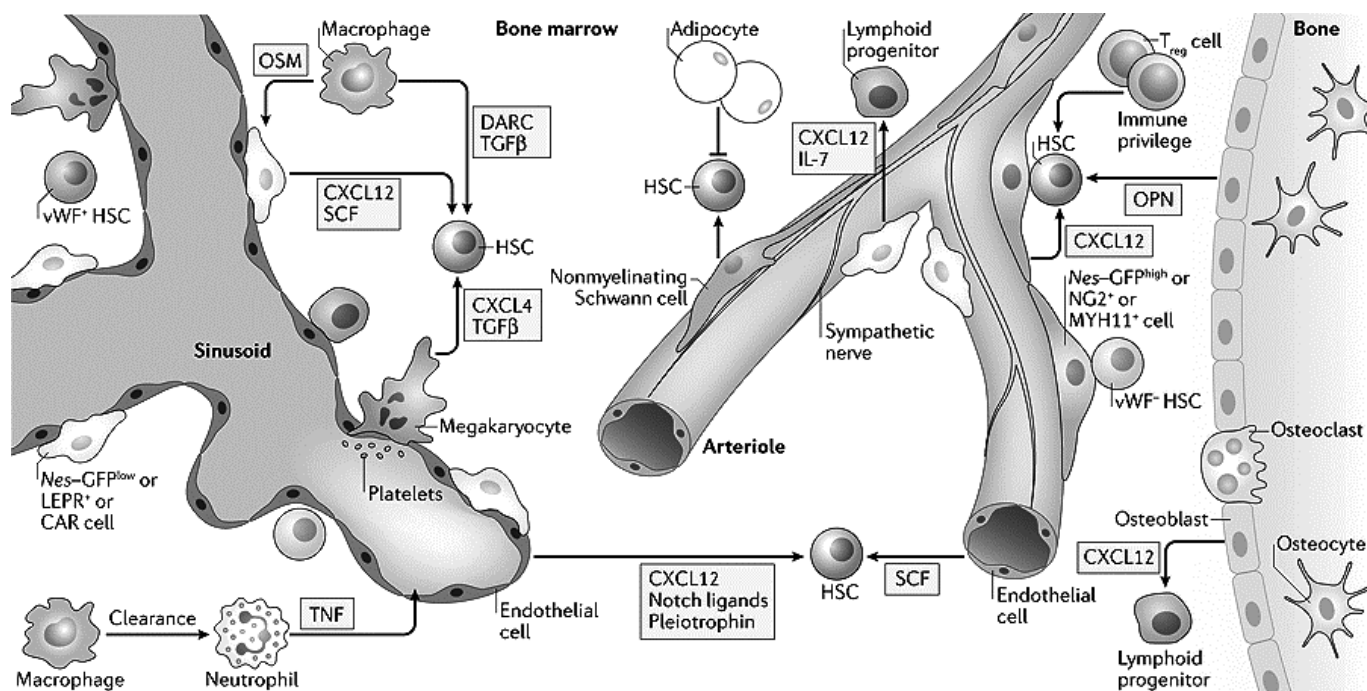


Рисунок 1. Структура ниши ГСК в КМ взрослого человека (рисунок по Pinho S. and Frenette P.S., 2019)

В КМ большое разнообразие регуляторных факторов, которые оказывают разнонаправленное влияние на ГСК, так, например, одни факторы удерживают стволовые клетки в КМ, а другие способствуют пролиферации (рисунок 2).

В регуляции ГСК одна из главных ролей отводится ростовым факторам, таким как SCF, CXCL12 [13, 16]. SCF — фактор роста, который связывается с рецептором ГСК — c-kit (CD117). SCF участвует в миграции лейкоцитов и гемопоэтических предшественников. CXCL12 важен для поддержания ГСК и их удержания в КМ через взаимодействие с рецептором CXCR4. В КМ была обнаружена популяция клеток, экспрессирующих CXCL12 на высоком уровне, и они были названы CAR-клетками (CXCL12-abundant reticular cells), которые располагаются в периваскулярной области. CXCR4/CXCL12 сигналинг играет роль в хоминге и пролиферации ГСК, в том числе этот сигнальный путь важен для приживания ГСК после трансплантации.

При развитии гематологических заболеваний микроокружение КМ изменяется под влиянием контактов с опухолевыми клетками. Нормальное кроветворение может угнетаться, а выделяемые стромой факторы привлекают и поддерживают клетки опухолей [3, 6, 17].

Burger J. A. et al. в предположили, что взаимоотношения между опухолевыми клетками и микроокружением можно описать тремя основными паттернами, определение которых может дать ключ к будущему лечению, направленному на микроокружение [18].

Первый паттерн — потеря взаимосвязей. В основном вследствие генетических аномалий и неудержимой пролиферации клеток, что приводит к автономности опухолевого клона и независимости от сигналов микроокружения. Типичным примером является лимфома Беркитта, где практически все злокачественные В-клетки пролиферируют из-за хромосомной транслокации, которая приводит к постоянной активации гена c-myc. Соответственно, при лимфоме Беркитта микроокружение, по-видимому, играет ограниченную роль в планировании новых стратегий лечения.

Второй паттерн — дисфункциональная среда, в которой опухолевые клетки вступают в нерегулируемые взаимодействия с поддерживающей стромой, которая передает им сигналы для пролиферации и лекарственной устойчивости. Примерами являются острые лейкозы и миелодиспластические синдромы, когда лейкозные стволовые клетки избегают жестко регулируемого контроля роста и пролиферации клеток в гемопоэтических нишах

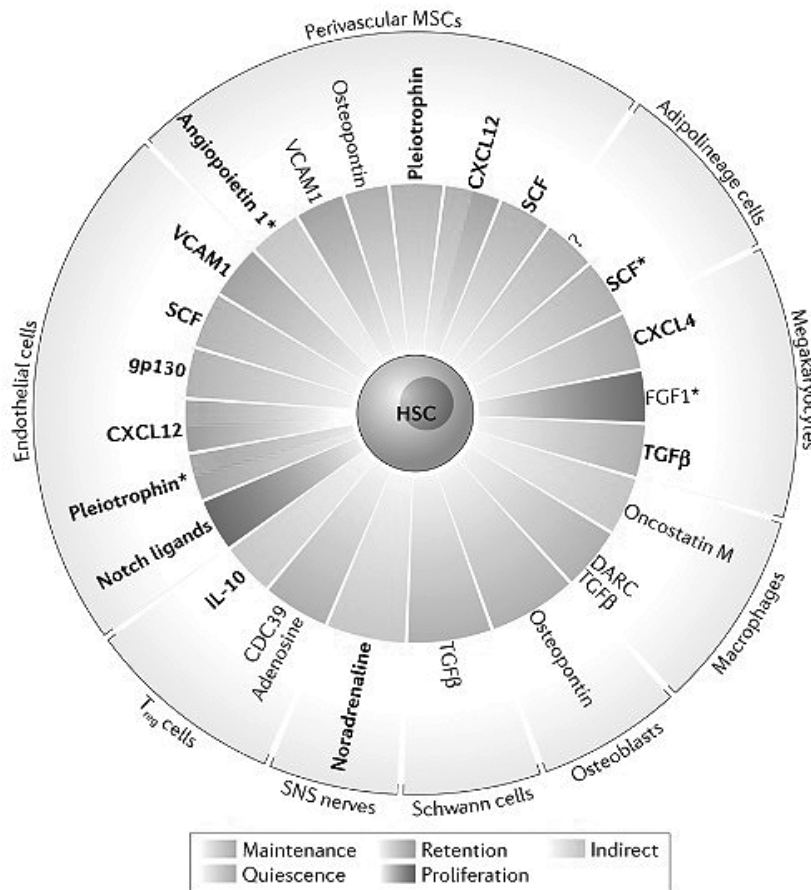


Рисунок 2. Клеточное и молекулярное разнообразие микроокружения ГСК в КМ (рисунок по Pinho S. and Frenette P.S., 2019)

и вместо этого развиваются в поддерживающем опухолевом микроокружении. В этих случаях зависимость опухолевых клеток от стромальных клеток для роста и выживания частично сохраняется и может привести к выживанию клонов, наделенных более высоким сродством к микроокружению. Соответственно, при этих заболеваниях таргетная терапия, направленная на микроокружение, оправдана как попытка нацелиться на стромально-зависимые клеточные клоны, которые выживают при традиционном лечении и приводят к рецидивам заболеваний.

Третий паттерн — дружественное микроокружение, регулируемое сосуществование опухолевых клеток и микроокружения, проявляется в некоторых В-клеточных опухолях, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, фолликулярная лимфома и ММ. Взаимодействия между злокачественными клетками и микроокружением в значительной степени напоминают паттерн, в котором участвуют нормальные В-клетки со своим

соответствующим микроокружением. Следовательно, пролиферативный импульс злокачественных клеток, по крайней мере первоначально, в значительной степени зависит от внешних сигналов из микроокружения, таких как антигены, цитокины и межклеточные взаимодействия, и опухолевые клетки подвергаются апоптозу, если их выживание не подкрепляется этими внешними стимулами. Эти взаимодействия не являются мишенью «стандартных» методов лечения, что вероятно объясняет тот факт, почему, несмотря на значительные терапевтические достижения, некоторые злокачественные опухоли В-клеток все еще остаются неизлечимыми. Исходя из этой концепции, ожидается, что эти опухоли будут особенно чувствительны к подходам лечения, направленным на микроокружение.

Микроокружение костного мозга при ММ. ММ уже давно является основополагающей моделью для исследования роли микроокружения при гематологических неоплазиях

[1, 3, 6]. Предшественником плазматической клетки ММ является либо активированная В-клетка памяти, либо плазмобласт, генерируемый в периферических лимфоидных органах во время вторичного Т-клеточно-зависимого ответа, запрограммированный на хоминг к КМ и способный дифференцироваться в тесной ассоциации с микроокружением КМ. Злокачественные плазматические клетки (ПК) извлекают выгоду из тех же взаимодействий и стимулов, предоставляемых стромальными клетками КМ, которые обеспечивают развитие, выживание и дифференцировку нормальных лимфогемопоэтических предшественников. Злокачественные ПК ММ продуцируют ряд цитокинов, включая интерлейкин-1 β , ФНО- α и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые активируют микроокружение. В свою очередь, клетки микроокружения КМ продуцируют ряд цитокинов, имеющих отношение к росту и выживанию ПК ММ — ИЛ-6 и инсулиноподобный фактор роста-I. Физический контакт между ПК ММ и стромальными клетками КМ также увеличивает выработку ИЛ-6. Стромальные клетки микроокружения в опухолях хорошо снабжены большим рядом белков адгезии и внеклеточного матрикса, которые опосредуют гомотипические и гетеротипические взаимодействия и обеспечивают места крепления клеток, избирательно подвергающихся воздействию локально высвобождаемых факторов роста [1–3, 17, 19]

В микроокружении ММ заметен ярко выраженный неоангиогенез. Плотность новообразованных микрососудов пропорциональна количеству ПК, их число увеличивается со стадией заболевания и имеет прогностическое значение [20–22]. Также в ряде работ отмечаются особенности МСК КМ — снижение пролиферативного потенциала, опухоль-ассоциированный фенотип, измененный характер экспрессии генов [17, 22, 23].

Важным свойством микроокружения ММ является то, что некоторые из цитокинов, которые функционируют как факторы роста и выживания ПК (такие как ИЛ-6 и инсулиноподобный фактор роста-I), также продуцируются в контексте ремоделирования кости, что приводит к концепции «порочного круга» между резорбцией кости и ростом опухоли. Это понятие лежит в основе целенаправленной терапии микроокружения, направленной на блокирование остеокласт-опосредован-

ной резорбции кости, опосредованно подавляя последствия активности остеокластов.

Поверхностные молекулы или сигнальные пути, участвующие во взаимной передаче сигналов между злокачественными В-клетками и их микроокружением также представляют собой привлекательные терапевтические мишени [16, 17]. Особый интерес представляет сигнальный путь CXCR4/CXCL12. Комплекс рецептор-лиганд CXCR4/CXCL12 играет существенную роль в пролиферации, инвазии, распространении и лекарственной устойчивости при ММ. Помимо своего участия в хоминге, CXCR4/CXCL12 воздействует на мобилизацию ММ клеток и выход их из КМ, что коррелирует с метастазированием в отдаленные органы [24–28].

Сигнальный путь CXCR4/CXCL12 и патогенез ММ. CXCR4 (С-Х-С мотив хемокинового рецептора4) — широкоизученный плеiotропный хемокиновый рецептор, который играет роль в иммунном ответе, гемопоэзе, процессах развития, имеет проопухолевую функцию [25]. CXCL12 (SDF1 α) — специфический эндогенный лиганд CXCR4, который в отличие от CXCR4, не экспрессируется в гемопоэтических клетках, а экспрессируется, в частности в эндотелии и строме КМ, где является хемотактантом для экспрессирующих CXCR4 ГСК. Подавление взаимодействия CXCR4/CXCL12 может высвободить ГСК из ниши КМ в циркуляцию [26–28].

Взаимодействие CXCR4/CXCL12 активирует множество дополнительных и внутриклеточных сигнальных путей, способствуя тем самым различным жизненно важным биологическим процессам. Взаимодействие CXCR4/CXCL12 активирует различные пути сигналинга: фосфолипаза С/протеинкиназа С; NF κ B; тирозинкиназа PYK2; PI3K; MAPK1/MAPK3; JNK; JAK-STAT; ERK1/2; Ras/Raf; WNT- β catenin; Sonic hedgehog; Notch. Все эти пути вовлечены в клеточную дифференцировку, выживание, миграцию, пролиферацию и хемотаксис [29–37]. Именно участие во многих различных сигнальных путях обеспечивает участие каскада CXCR4/CXCL12 в патогенезе злокачественных новообразований, включая ММ.

CXCR4 — самостоятельный прогностический маркер многих видов злокачественных опухолей — плоскоклеточного рака ротовой полости, рака пищевода, желудка, толстой кишки, печени, поджелудочной желе-

зы, щитовидной железы, яичников, простаты, легких, почки, груди, мозга, а также меланомы и лейкоза [38–43]. В экспериментах выявлено, что CXCR4/CXCL12 влияет на ангиогенез и участвует в метастазировании. CXCL12 рекрутирует CXCR4+ сосудистые и стромальные клетки в микроокружение опухоли, что приводит к агрессивному росту и распространению опухоли за счет секреции различных цитокинов, хемокинов и факторов роста [44, 45]. В отношении ангиогенеза показано что, проангиогенные факторы, такие как VEGF, фактор роста фибробластов (FGF), матриксные металлопротеиназы (MMP), ФНО- α зависимы от сигнальных эффектов CXCR4 [34]. Экспрессия CXCL12 максимальна в местах метастазирования, CXCR4+ являются нормальные клетки или опухолевые стволовые клетки, вовлеченные в циркуляцию посредством CXCL12. Еще одно доказательство участия CXCR4/CXCL12 в метастатическом процессе — это его связь с CD44, который тесно взаимодействует с внеклеточным матриксом, что приводит к секреции факторов роста и активации антиапоптотических сигнальных путей [46, 47].

В микроокружении опухоль-ассоциированные фибробласты и МСК являются источником CXCL12, что способствует направленной миграции опухолевых клеток к сосудам или инвазивной части опухоли [28]. Рядом авторов была высказана теория о том, что опухолевый тропизм к тканям при метастазировании можно объяснить хемокиновым градиентом данной ткани для многих разновидностей опухолей. Эта теория говорит о том, что органы или ткани с высоким уровнем экспрессии определенных хемокинов могут направлять миграцию опухолевых клеток, которые экспрессируют рецепторы данных хемокинов [28, 29].

Различные факторы роста, такие как фактор роста фибробластов, VEGF, эпидермальный фактор роста (EGF) и гипоксические условия в микроокружении опухоли, способствуют усилению регуляции CXCR4, что в дальнейшем приводит к инвазии рака [25, 48–51]. В экспериментах также было обнаружено, что CXCR4 способствует опухолевой инвазии и метастазированию посредством подавления белка класса O Forkhead Box (FoxO3) в опухолевых клетках [52].

CXCR4 играет роль в экспансии и колонизации кости ММ ПК (2). Сигнальный путь

CXCR4/CXCL12 регулирует хоминг, адгезию, инвазию, миграцию и мобилизацию ММ клеток [53]. Было отмечено, что персистирующие хеморезистентные клоны ММ ПК при минимальной остаточной болезни экспрессируют высокие уровни CXCR4, интегринов (CD11a / CD11c / CD29 / CD49d / CD49e) и молекул адгезии (CD44 / CD54), за счет чего закрепляются в микроокружении КМ [54].

Так же как нормальные ПК, клетки ММ через CXCR4 взаимодействуют с экспрессирующими CXCL12-клетками стромы костного мозга (BMSC) и мигрируют через эндотелий, выстилающий КМ, для хоминга и локализации посредством хемотаксиса [53, 54]. При взаимодействии ММ клеток и BMSC CXCL12 стимулирует собственную секрецию и через стимуляцию секреции VEGF и ИЛ-6 повышает хоминг с последующей секрецией интегринов. Повышение внутриклеточного цАМФ с последующей активацией PKA подавляет CXCL12-опосредованную клеточную адгезию и индуцирует апоптоз в клетках ММ. Гиперактивация Notch сигналинга приводит к нарушению баланса активности остеобластов и остеокластов. CXCR4/CXCL12 взаимодействие является про-остеолитическим. CXCL12 может способствовать миграции предшественников остеокластов и повышать активность нескольких про-остеокластических генов. Предшественники остеокластов экспрессируют тирозинкиназу Брутона (BTK), маркер ММ стволовых клеток, который вовлечен в генерацию остеокластов и их миграцию к CXCL12. Экспрессия BTK ассоциирована с экспрессией CXCR4 в первичных клетках ММ [55].

Было показано, что повышенные уровни CXCL12, полученные из ПК, связаны с наличием обнаруживаемых на рентгене остеолитических поражений у пациентов с ММ [30]. Для дальнейшего изучения этой взаимосвязи были измерены уровни CXCL12 и betaCrossLaps, маркера потери костной массы в плазме. В экспериментах с использованием модели очагового остеолита *in vivo* была выявлена сильная корреляция между уровнями CXCL12 и опосредованной остеокластами резорбцией кости.

Сигнальный путь NF- κ B (RANK)/RANKligand (RANKL) — другая значимая система регулирования костного ремоделирования. Было высказано предположение, что CXCL12 может усилить про-резорбтивный эффект RANKL [45, 54].

Предыдущие данные показывают, что гиперэкспрессия CXCR4 связана с плохим прогнозом заболевания [56]. Клетки ММ экспрессируют CXCR4 на высоких уровнях в периферической крови, но на низких уровнях в костном мозге. Экспрессия CXCR4 подавляется в клетках ММ из КМ в ответ на высокие уровни CXCL12. Высокий уровень CXCL12 в КМ опосредует интернализацию рецептора CXCR4 с поверхности во внутриклеточный компартмент в клетках ММ. Эта субклеточная локация CXCR4 при ММ может активировать различные нисходящие пути сигнализации, такие как PI3K и ERK/MAPK [48, 53].

Одновременно существуют популяции ММ ПК с разными фенотипами, что может влиять на возникновение и прогрессирование заболевания. Популяция, названная пассивными/молчаливыми ММ клетками, работает как инициатор опухоли. У этой популяции повышенный уровень CXCR4 и молекул адгезии, что способствует подвижности, миграции и адгезии клеток ММ к клеткам КМ. Для пролиферативных стволовых клеток ММ, которые отвечают за прогрессирование заболевания и появление эволюционных субклонов, экспрессия CXCR4 минимальна. Таким образом, вероятно экспрессия CXCR4 угнетается на более поздних стадиях [57].

В последних экспериментальных работах оценивали уровень CXCR4 в КМ в большой выборке пациентов. Было показано, что пациенты с ММ и большим количеством CXCR4+ клеток характеризовались более длительной выживаемостью. Тогда как у пациентов с ММ с CXCR4-негативными ММ ПК отмечались более высокое содержание β 2-микроглобулина и поздние стадии заболевания. Кроме того, прослежена корреляция между сниженным уровнем экспрессии CXCR4 на опухолевых ПК КМ и гиперкальциемией, остеодеструктивным процессом, развитием экстрамедуллярных поражений [58].

Взаимодействие клеток ММ с клетками ниши на разных стадиях развития заболевания. Плазматические клетки ММ достигают ниши КМ через синусоиды и пролиферируют в благоприятном для опухоли микроокружении, иногда выходят в кровоток, вызывая экстрамедуллярное заболевание. Оказавшись внутри ниши КМ, ПК ММ трансформируют микроокружение через секрецию цитокинов и факторов роста, которые наряду с активностью стромальных

клеток КМ индуцируют дополнительные механизмы, участвующие в удержании, пролиферации и лекарственной устойчивости ПК ММ. У некоторых пациентов развивается экстрамедуллярное заболевание, вызванное изменениями экспрессии или функции хемокиновых рецепторов в плазматических клетках, а также независимостью ММ ПК от факторов выживания из ниши КМ. На рис. 3 представлены взаимосвязи клеток ММ с клетками микроокружения при различных состояниях ММ клеток [59].

Хоминг. Взаимодействие хемокина CXCL12 с его рецептором CXCR4 опосредует хоминг и удержание как нормальных, так и злокачественных ПК в КМ. Взаимодействие CXCR4/CXCL12 повышает активность интегрин α 4 β 1, обеспечивая высокое связывание с его лигандом VCAM-1, экспрессируемым клетками микроциркуляторного русла КМ. Другими важными молекулами адгезии, опосредующими хоминг клеток ММ в КМ, являются интегрин α 4 β 7, рецептор MAdCAM-1 и фибронектина, а также PSGL-1, который взаимодействует с P- и E-селектином, экспрессируемым на поверхности эндотелиальных клеток.

Выживаемость и пролиферация клеток ММ. Внутри среды КМ мезенхимальные стромальные клетки КМ (BMSC) секретируют высокие уровни CXCL12, которые наряду с интегринами α 4 β 1, α 4 β 7 и α L β 2, а также CD44 важны для закрепления и удержания клеток ММ в нишах КМ. На этой стадии выживанию и пролиферации злокачественных ПК способствуют два основных растворимых медиатора — индуцирующий пролиферацию лиганд (APRIL) и активирующий фактор В-клеток (BAFF), которые связывают антиген созревания В-клеток (BCMA) на поверхности опухолевых клеток, а также ИЛ-6, рецептор которого также экспрессируется на клетках ММ. У пациентов с ММ наблюдается патологический дисбаланс остеопорозности с уменьшением количества остеобластов в пользу остеокластов, продуцирующих литические очаги. Остеобластная ниша КМ способствует покою ММ-клеток, в то время как остеокласты индуцируют реактивацию ММ-клеток.

Экстрамедуллярное заболевание — один из вариантов конечного результата клональной эволюции ММ: опухолевые клетки становятся независимыми от микроокружения, экспрессия CXCR4 снижается, что также происходит после лечения, например, ингибиторами про-

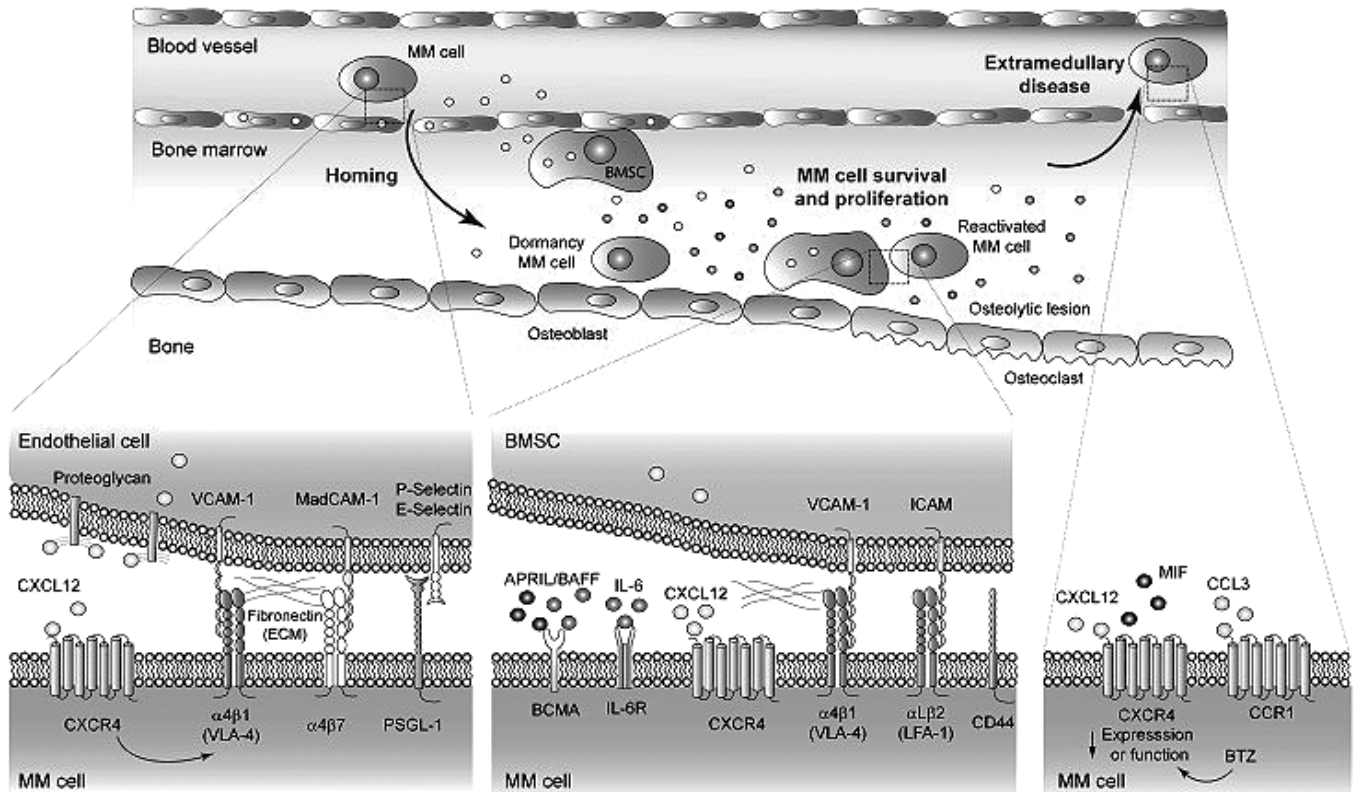


Рисунок 3. Схема взаимодействия клеток ММ с клетками микроокружения КМ при различных состояниях ММ клеток (рисунок по Garcia-Ortiz A. et al., 2021)

теасомы. Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) также может связываться с CXCR4, индуцируя экспрессию молекул адгезии. Экспрессия хемокинового рецептора CCR1 связана с циркуляцией ПК ММ.

Микроокружение КМ имеет важное значение для становления и прогрессирования ММ. Движение ПК ММ и их хоминг в КМ регулируются растворимыми факторами, главным образом хемокинами, такими как CXCL12, а также прямыми межклеточными взаимодействиями через молекулы адгезии, экспрессируемые плазматическими и костномозговыми стромальными клетками.

Заключение. Таким образом, сигналинг CXCR4/CXCL12 играет патологическую роль на разных стадиях ММ, участвует в метастазировании, ангиогенезе и активации антиапоптотических путей. Однако в литературе описаны противоречивые данные о прогностической ценности уровней экспрессии как

CXCR4, так и CXCL12. На сегодняшний день успешное лечение ММ ингибиторами CXCR4 является сложной задачей, поскольку CXCR4 повсеместно экспрессируется в здоровых нормальных клетках. Вмешательство в передачу сигналов CXCR4 может влиять как на нормальное кроветворение, так и на развитие других тканей, за счет участия в важных биологических функциях, таких как апоптоз и пролиферация. Таким образом, даже несмотря на то, что ингибирование CXCR4 может иметь положительный противомиеломный эффект, оно также может нейтрализовать иммунологические и физиологические реакции.

Дальнейшее изучение этого сигнального пути в комплексе с другими особенностями микроокружения КМ перспективно с точки зрения выявления новых эффективных методов лечения и комбинирования их с существующими стратегиями.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *все авторы*

Сбор и обработка данных литературных данных: *все авторы*

Предоставление материалов исследования: *все авторы*

Анализ и интерпретация: *все авторы*

Подготовка рукописи: *все авторы*

Окончательное одобрение рукописи: *все авторы*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома: руководство для врачей // М.: МК, 2016.— 504 с.
2. Бессмельцев С. С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть 2 // Клиническая Онкогематология.— 2013.— Т. 6, № 4.— С. 379–414.
3. 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.
4. Crane G. M., Jeffery E., Morrison S. J. Adulthaematopoietic stem cell niches // Nature Reviews. Immunology.— 2017.— V.17, N9.— P. 573–590.
5. Méndez –Ferrer S., Michurina T. V., Ferraro F. et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche // Nature.— 2010.— V.466, N7308.— P. 829–834.
6. André T., Meuleman N., Stamatopoulos B. et al. Evidences of early senescence in multiple myeloma bone marrow mesenchymal stromal cells // PLoS ONE.— 2013.— Vol. 8, N3.— e59756.
7. Nefedova Y., Landowski T. H., Dalton W. S. Bone marrow stromal –derived soluble factors and direct cell contact contribute to de novo drug resistance of myeloma cells by distinct mechanisms // Leukemia.— 2003.— V. 17.— P. 1175–1182.
8. Dexter T. M., Allen T. D., Lajtha L. G. et al. Stimulation of differentiation and proliferation of haemopoietic cells in vitro // Journal of Cellular Physiology.— 1973.— V.82, N3.— P. 461–473.
9. Zhang J., Niu C., Ye L. et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size // Nature.— 2003.— V.425, N6960.— P. 836–841.
10. 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 // Nature Cell Biology.— 2013.— V.15, N5.— P. 533–543.
11. Acar M., Kocherlakota K. S., Murphy M. M. et al. Deep imaging of bone marrow shows non –dividing stem cells are mainly perisinusoidal // Nature.— 2015.—V.526, N7571.— P. 126–130.
12. Ding L., Saunders T. L., Enikolopov G., Morrison S. J. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells // Nature.— 2012.— V.481, N7382.— P. 457–462.
13. Greenbaum A., Hsu Y –M. S., Day R. B. et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem –cell maintenance // Nature.— 2013.— V.495, N7440.— P. 227–230.
14. Kunisaki Y., Bruns I., Scheiermann C. et al. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence // Nature.— 2013.— V.502, N7473.— P. 637–643.
15. Pinho S., Frenette P. S. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche // Nature Reviews. Molecular Cell Biology.— 2019.— V.20, N5.— P. 303–320.
16. Chen K., Bao Z., Tang P., Gong W., Yoshimura T., Wang J. M. Chemokines in homeostasis and diseases // Cell Mol. Immunol.— 2018.— V.15, N4.— P. 324–334.
17. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets // Nat Rev Cancer.— 2007.— V.7, N8.— P. 585–598.
18. Burger J. A., Ghia P., Rosenwald A., Caligaris –Cappio F. The microenvironment in mature B –cell malignancies: a target for new treatment strategies // Blood.— 2009.— V.114, N16.— P. 3367–3375.
19. Gunn W. G., Conley A., Deininger L., Olson S. D., Prockop D. J., Gregory C. A. A crosstalk between myeloma cells and marrow stromal cells stimulates production of DKK1 and interleukin –6: a potential role in the development of lytic bone disease and tumor progression in multiple myeloma // Stem Cells.— 2006.— V.24, N4.— P. 986–991.
20. Vacca A., Ribatti D. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma // Leukemia.— 2006.— V.20, N2.— P. 193–199.

21. Hose D., Moreaux J., Meissner T. et al. Induction of angiogenesis by normal and malignant plasma cells // *Blood*.— 2009.— V.114.— P. 128–143.
22. Ругаль В. И., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии // *Сибирский науч. мед. журнал*.— 2019.— Т. 39, № 1.— С. 112–118.
23. Чубарь А. В., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И. и др. Мезенхимные стромальные клетки костного мозга и их роль в формировании опухолевой ниши при онкогематологических заболеваниях // *Вестник гематологии*.— 2019.— Т. 15, № 1.— С. 37–47.
24. Alsayed Y., Ngo H., Runnels J., Leleu X., Singha U. K., Pitsillides C. M. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF -1 (CXCL12) -dependent migration and homing in multiple myeloma // *Blood*.— 2007.— V.109, N7.— P. 2708–2717.
25. Chatterjee S., Behnam Azad B., Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer // *Adv. Cancer Res*.— 2014.— V.124.— P. 31–82.
26. Nazari A., Khorramdelazad H., Hassanshahi G. Biological/pathological functions of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axes in the pathogenesis of bladder cancer // *Int. J. Clin. Oncol*.— 2017.— V.22, N6.— P. 991–1000.
27. Murphy P. M., Heusinkveld L. Multisystem multitasking by CXCL12 and its receptors CXCR4 and ACKR3 // *Cytokine*.— 2018.— V.109.— P.2–10.
28. Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D. J. CXCR4 -SDF -1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion // *J. Mol. Histol*.— 2004.— V.35, N3.— P. 233–245.
29. Xu C., Zhao H., Chen H., Yao Q. CXCR4 in breast cancer: oncogenic role and therapeutic targeting // *Drug Des. Devel Ther*.— 2015.— V.9.— P. 4953–4964.
30. Wurth R., Bajetto A., Harrison J. K., Barbieri F., Florio T. CXCL12 modulation of CXCR4 and CXCR7 activity in human glioblastoma stem -like cells and regulation of the tumor microenvironment // *Front Cell Neurosci*.— 2014.— V.8.— P. 144.
31. Fernandis A. Z., Prasad A., Band H., Klosel R., Ganju R. K. Regulation of CXCR4 -mediated chemotaxis and chemoinvasion of breast cancer cells // *Oncogene*.— 2004.— V.23, N1.— P. 157–167.
32. Vila -Coro A. J., Rodriguez -Frade J. M., Martin De Ana A., Moreno -Ortiz M. C., Martinez A. C., Mellado M. The chemokine SDF -1alpha triggers CXCR4 receptor dimerization and activates the JAK/STAT pathway // *Faseb. J*.— 1999.— V.13, N13.— P. 1699–1710.
33. Soldevila G., Licona I., Salgado A., Ramirez M., Chavez R., Garcia -Zepeda E. Impaired chemokine -induced migration during T -cell development in the absence of JAK 3 // *Immunology*.— 2004.— V.112, N2.— P. 191–200.
34. Meng Y. M., Liang J., Wu C., Xu J., Zeng D. N., Yu X. J. Monocytes/Macrophages promote vascular CXCR4 expression via the ERK pathway in hepatocellular carcinoma // *Oncoimmunology*.— 2018.— V.7, N3.— e1408745
35. Wang J., Cai J., Han F., Yang C., Tong Q., Cao T. Silencing of CXCR4 blocks progression of ovarian cancer and depresses canonical WNT signaling pathway // *Int. J. Gynecol. Cancer*.— 2011.— V.21, N6.— P. 981–987.
36. Fareh M., Turchi L., Virolle V., Debruyne D., Almairac F., de -la -Forest Divonne S. The miR302-367 cluster drastically affects self -renewal and infiltration properties of glioma -initiating cells through CXCR4 repression and consequent disruption of the SHH -GLI -NANOG network // *Cell Death Differ*.— 2012.— V.19, N2.— P. 232–244.
37. Jin Z., Zhao C., Han X., Han Y. Wnt5a promotes ewing sarcoma cell migration through upregulating CXCR4 expression // *BMC Cancer*.— 2012.— V.12.— P. 480.
38. Meng X., Wuyi L., Yuhong X., Xinming C. Expression of CXCR4 in oral squamous cell carcinoma: correlations with clinicopathology and pivotal role of proliferation // *J. Oral Pathol. Med*.— 2010.— V.39, N1.— P. 63–68.
39. Kodama J., Hasengaowa K. T., Seki N., Matsuo T., Ojima Y. Association of CXCR4 and CCR7 chemokine receptor expression and lymph node metastasis in human cervical cancer // *Ann. Oncol*.— 2007.— V.18, N1.— P. 70–76.
40. Han M., Lv S., Zhang Y., Yi R., Huang B., Fu H. The prognosis and clinicopathology of CXCR4 in gastric cancer patients: a meta -analysis // *Tumour Biol*.— 2014.— V.35, N5.— P. 4589–4597.
41. Lv S., Yang Y., Kwon S., Han M., Zhao F., Kang H. The association of CXCR4 expression with prognosis and clinicopathological indicators in colorectal carcinoma patients: a meta -analysis // *Histopathology*.— 2014.— V.64, N5.— P. 701–712.
42. Ghanem I., Riveiro M. E., Paradis V., Faivre S., de Parga P. M., Raymond E. Insights on the CXCL12 -CXCR4 axis in hepatocellular carcinoma carcinogenesis // *Am. J. Transl. Res*.— 2014.— V.6, N4.— P. 340–352.
43. Liang J. J., Zhu S., Bruggeman R., Zaino R. J., Evans D. B., Fleming J. B. High levels of expression of human stromal cell -derived factor -1 are associated with worse prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*.— 2010.— V.19, N10.— P. 2598–2604.

44. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok S. C., Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks // *Oncogene*.— 2016.— V.35, N7.— P. 816–826.
45. Espinoza –Sanchez N. A., Enciso J, Pelayo R, Fuentes –Panana E. M. An NFkappaB –dependent mechanism of tumor cell plasticity and lateral transmission of aggressive features // *Oncotarget*.— 2018.— V.9, N42.— P. 26679–26700.
46. Domanska U. M., Kruizinga R. C., Nagengast W. B., Timmer –Bosscha H., Huls G., de Vries E. G. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide // *Eur. J. Cancer*.— 2013.— V.49, N1.— P. 219–230.
47. Cojoc M., Peitzsch C., Trautmann F, Polishchuk L., Telegeev G. D., Dubrovska A. Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis // *Oncol. Targets Ther*.— 2013.— V.6.— P. 1347–1361.
48. Guo M., Cai C., Zhao G., Qiu X., Zhao H., Ma Q. Hypoxia promotes migration and induces CXCR4 expression via HIF –1alpha activation in human osteosarcoma // *PLoS One*.— 2014.— V.9, N3.— e90518.
49. Oh Y. S., Kim H. Y., Song I. C., Yun H. J., Jo D. Y., Kim S. Hypoxia induces CXCR4 expression and biological activity in gastric cancer cells through activation of hypoxia –inducible factor –1alpha // *Oncol. Rep*.— 2012.— V.28, N6.— P. 2239–2246.
50. Phillips R. J., Mestas J., Gharaee –Kermani M., Burdick M. D., Sica A., Belperio J. A. Epidermal growth factor and hypoxia –induced expression of CXC chemokine receptor 4 on non –small cell lung cancer cells is regulated by the phosphatidylinositol 3 –kinase/PTEN/AKT/mammalian target of rapamycin signaling pathway and activation of hypoxia inducible factor –1alpha // *J. Biol. Chem*.— 2005.— V.280, N23.— P. 22473–22481.
51. Zhao X. P., Huang Y. Y., Huang Y., Lei P., Peng J. L., Wu S. Transforming growth factor –beta1 upregulates the expression of CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) in human breast cancer MCF –7 cells // *Acta Pharmacol. Sin*.— 2010.— V.31, N3.— P. 347–354.
52. Kim C. G., Lee H., Gupta N., Ramachandran S., Kaushik I., Srivastava S. Role of Forkhead Box Class O proteins in cancer progression and metastasis // *Semin. Cancer Biol*.— 2018.— V.50.— P. 142–151.
53. Alsayed Y., Ngo H., Runnels J., Leleu X., Singha U. K., Pitsillides C. M. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF –1 (CXCL12) –dependent migration and homing in multiple myeloma // *Blood*.— 2007.— V.109, N7.— P. 2708–2717.
54. Pandey M. K., Rastogi S., Kale V. P., Gowda T., Amin S. G. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in multiple myeloma // *J. Hematol. Thromboembol. Diseases*.— 2014.— V.02, N05.— doi:10.4172/2329–8790.1000159
55. Colombo M., Galletti S., Garavelli S., Platonova N., Paoli A., Basile A. Notch signaling deregulation in multiple myeloma: a rational molecular target // *Oncotarget*.— 2015.— V.6, N29.— P. 26826–26840.
56. Coniglio S. J. Role of tumor –derived chemokines in osteolytic bone metastasis // *Front Endocrinol. (Lausanne)*.— 2018.— V.9.— P. 313.
57. Yaccoby S. Two states of myeloma stem cells // *Clin. Lymph. Myeloma. Leuk*.— 2018.— V.18, N1.— P. 38–43.
58. Bao L, Lai Y, Liu Y, et al. CXCR4 is a good survival prognostic indicator in multiple myeloma patients // *Leuk Res*.— 2013.— V.37, N9.— P. 1083–1088.
59. García –Ortiz A., Rodríguez –García Y., Encinas J. et al. The role of tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression // *Cancers (Basel)*.— 2021.— V.13, N2.— P. 217.

Богданов А. Н.¹, Волошин С. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

АНЕМИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Bogdanov A. N.¹, Voloshin S. V.²

¹ St. Petersburg State University, Saint-Petersburg

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia, Saint-Petersburg

ANEMIA IN THE ELDERLY AND SENILE AGE

Резюме. Анемический синдром выявляется у 1/3 популяции. Гериатрические пациенты являются одной из основных групп риска развития анемии. Наиболее распространенными видами анемий у пациентов старших возрастных групп являются железодефицитные и В12дефицитные анемии, анемии хронических заболеваний, анемии при патологии почек и миелодиспластическом синдроме. Любая анемия приводит к снижению качества жизни, повышению заболеваемости и летальности и требует своевременной диагностики и лечения.

Ключевые слова. Анемии, частота в популяции, гериатрические пациенты, основные виды анемии, диагностика, лечение.

Анемии выявляются у 1/3 популяции и более чем в 50 % случаев обусловлены абсолютным (железодефицитные анемии) и/или относительным (анемии хронических заболеваний) дефицитом железа [1]. Структура анемического синдрома зависит от географической широты и экономического уровня региона. Наиболее часто во всем мире встречаются железодефицитные анемии, второе место в развитых странах занимают анемии хронических заболеваний и анемии при патологии почек, в Южной Европе — талассемии [1]. В азиатских и африканских странах «третьего» мира широко распространены талассемии, гемоглобинопатии и анемии, обусловленные малярией, шистозоматозом, анкилостомозом и другими тропическими инфекциями [2]. Во многих случаях анемический синдром имеет комплексный патогенез [2].

Наиболее часто анемии выявляются у фертильных женщин и детей, что связано с преобладанием в этих группах железодефицит-

Abstract. Anemic syndrome is detected in 1/3 of the population. Geriatric patients are one of the main risk group for anemia. The most common types of anemias in patients of older age groups are iron deficiency and B12-deficiency anemia, anemia of chronic diseases, anemia in kidney pathology and myelodysplastic syndrome. Any anemia leads to a decrease in the quality of life, increased morbidity and mortality and requires timely diagnosis and treatment.

Key words. Anemia, frequency in a population, geriatric patients, main types of anemia, diagnosis, treatment.

ной анемии. Большое внимание в последние годы уделяется анемиям у лиц пожилого и старческого возраста [3–5].

Особенности анемий у больных пожилым и старческого возраста

В начале 2010-х годов в мире проживало около 500 миллионов человек старше 65 лет (7 % популяции), по прогнозам специалистов к 2030 году их количество превысит 12 % населения, к 2050 году достигнет 22 %, причем 80 % лиц старших возрастных групп будут проживать в странах с низким или средним уровнем экономического развития [6; 7].

Критерии анемии. Уровень гемоглобина снижается с возрастом, однако критерии анемии ВОЗ 1968 года для лиц моложе 65 лет (концентрация гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин) продолжают использоваться у пожилых пациентов [8]. Между тем, в связи с гипоксией тканей на фоне многочисленных соматических заболеваний для удовлетворительного состояния

гериатрических пациентов оптимальная концентрация гемоглобина у них должна быть выше, чем у более молодых лиц. Так, при содержании гемоглобина у пожилых мужчин выше 140 г/л и у пожилых женщин — выше 130 г/л соматические и когнитивные нарушения возникают достоверно реже, чем при уровне гемоглобина соответственно от 130 г/л и 120 г/л [9]. Концентрация гемоглобина ≥ 137 г/л у мужчин и ≥ 126 г/л у женщин ассоциируется с увеличением выживаемости [10], частота госпитализаций и летальных исходов у больных старших возрастных групп достоверно ниже при уровне гемоглобина 130–150 г/л для женщин и 140–170 г/л для мужчин [11]. Продолжаются исследования по изучению оптимальных значений гемоглобина в зависимости от возраста, пола и расы [5; 12], однако критерии диагностики анемии у гериатрических пациентов остаются пока прежними.

Частота анемии. В крупных проспективных исследованиях установлено, что частота анемий у лиц пожилого и старческого возраста варьирует от 10 до 24 % и в среднем составляет 17 % [13; 14]. В возрасте старше 85 лет анемии выявляются у каждого четвертого мужчины и каждой пятой женщины. Анемический синдром имеется у 40 % стационарных пожилых больных и 50–65 % пациентов

домов престарелых [6; 15]. Частота и структура анемий имеет расовые различия: в США у пожилых европеоидов анемии выявляются в 3 раза реже, чем у афроамериканцев, что обусловлено различной частотой наследственных гемолитических анемий, прежде всего, талассемий и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [6; 9]. В связи со старением населения прогнозируется увеличение количества анемий у пациентов старших возрастных групп [6; 13; 16].

Механизмы развития анемии у гериатрических пациентов многочисленны и разнообразны. Заболевания и состояния, при которых часто развивается анемический синдром, представлены в *таблице 1*.

Старение организма сопровождается снижением способности стволовых кроветворных клеток к самоподдержанию и дифференциации в зрелые клетки, что обусловлено накоплением повреждений ДНК, укорочением теломер в связи со снижением активности теломераз и приводит к нарушениям функции стволовых кроветворных клеток и коммитированных клеток-предшественниц [17; 18]. В результате, увеличивается частота цитопений и риск развития миелодиспластического синдрома, одним из проявлений которого является упорная анемия [19].

Таблица 1.

Заболевания и состояния, ассоциированные с анемией у гериатрических пациентов по Stauder R., Thein S. L., 2014 [13], с изменениями

Заболевания и состояния *	Примеры
<i>Хронические воспалительные заболевания</i>	
Ревматические заболевания	Ревматоидный артрит, полимиалгия
Хронические инфекционные заболевания	Хронический гепатит
Вялотекущее воспаление	Кахексия, старческая немощь
Различная патология	Хронические язвы нижних конечностей
<i>Солідные опухоли</i>	
Опухоли желудочно-кишечного тракта	Колоректальный рак, рак желудка и др.
Метастазы в различные органы	Конечная стадия различных опухолей
Метастазы в костный мозг	Различные виды рака, в том числе молочной и предстательной железы
<i>Эндокринные и метаболические болезни</i>	
Снижение продукции эритропоэтина	Анемия при заболеваниях почек, другие причины дефицита эритропоэтина **
Дисфункция щитовидной железы	Гипотиреоз и гипертиреоз
Дефицит инсулина	Сахарный диабет

Заболевания и состояния *	Примеры
<i>Кровопотеря</i>	
Желудочно-кишечные кровотечения	Пептические язвы, язвенный колит, прием антикоагулянтов и др.
Хирургические вмешательства	Операции на желудочном кишечном тракте
Кровопотеря различной локализации	Носовые кровотечения, гематурия
<i>Потребление или деструкция эритроцитов</i>	
Хронический немеханический гемолиз	Аутоиммунная гемолитическая анемия
Механический гемолиз	Протезирование клапанов сердца и сосудов
Гиперспленизм	Гепато- и/или спленомегалия
<i>Недостаток питательных веществ</i>	
Дефицит витаминов	Дефицит витамина В12, фолиевой кислоты
Дефицит микроэлементов	Дефицит меди ***
Дефицит железа	Кровопотеря
<i>Медикаментозно-индуцированная анемия</i>	
Химиотерапия	Панцитопения
Антиметаболиты, антиконвульсанты	Дефицит фолатов
Токсические реакции на медикаменты	Медикаментозно-индуцированный гемолиз

Примечание. * Нередко анемия развивается вследствие воздействия нескольких факторов.
 ** Дефицит эритропоэтина возможен у пожилых лиц с нормальной функцией почек при идиопатической цитопении неясного значения с изолированной анемией (см. ниже).
 *** Дефицит меди может сопровождаться дисплазией клеток костного мозга, в ряде случаев необходим дифференциальный диагноз с миелодиспластическим синдромом.

С возрастом уменьшается ответ эритроидных клеток на эритропоэтин, поэтому его уровень в норме увеличивается. С другой стороны, на фоне различной соматической патологии снижается клубочковая фильтрация и концентрация эритропоэтина в крови [20]. Таким образом, развивается как абсолютный, так и относительный дефицит эритропоэтина, что имеет важное значение в генезе анемического синдрома [21; 22].

Нарушения гормональной регуляции (при старении снижается уровень андрогенов, являющихся промоутером эритропоэза, нередко выявляется гипотиреоз) и ожирение также способствуют развитию анемии в старших возрастных группах [23–25].

Медикаменты и алкоголь обладают прямым токсическим воздействием на костный мозг и вносят существенный вклад в развитие анемии [6].

В последние годы основное значение в патогенезе анемии придается вялотекущему хроническому воспалению вследствие увеличения продукции гепсидина в печени. Это приводит к нарушениям эритропоэза, увели-

чению эритрофагоцитоза стареющих эритроцитов и задержке железа в макрофагах. При этом продукция эритропоэтина неадекватна степени анемии, снижен ответ эритроидных клеток на эритропоэтин [13].

Основные причины анемии. По этиологии анемии у гериатрических пациентов разделяют на обусловленные пищевым дефицитом (железа, фолатов, витамина В12), постгеморрагические, анемии хронических заболеваний, анемии при хронической болезни почек и анемии у больных гематологическими неоплазиями [13]. В ряде случаев этиология анемий остается неясной, и диагностируется анемия неустановленного генеза [26; 27].

В настоящее время анемии неясного значения обычно расцениваются как анемии хронических заболеваний или идиопатические цитопении неясного значения (idiopathic cytopenia of unknown significance — ICUS) с изолированной анемией (isolated anemia) — ICUS-A [28]. У ряда пациентов с цитопенией выявляются соматические мутации в лейкоцитах при отсутствии диагностических

критериев для диагностики МДС или других гематологических неоплазий, что оценивается как клональная цитопения неустановленного значения: clonal cytopenia of undetermined significance — CCUS [28].

В пожилом и старческом возрасте чаще встречаются МДС, другие заболевания системы крови, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, которые могут сочетаться, что способствует увеличению частоты анемий [6; 13].

Наиболее часто при анемии у гериатрических пациентов в Европе выявляются повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), функциональный и абсолютный дефицит железа, реже дефицит витамина В12 и фолатов, тромбоцитопения и лейкопения [29].

Значение анемии у гериатрических пациентов. Более чем в 90 % случаев выявляется анемия легкой степени (концентрация гемоглобина более 110 г/л), однако и в этих случаях прогноз ухудшается. Анемический синдром является независимым фактором риска кардиоваскулярных заболеваний, снижения

мобильности пациентов, увеличения депрессии, когнитивных нарушений, делирия, падений, снижения качества жизни, увеличения частоты и длительности госпитализации и, в конечном итоге, увеличения вероятности летального исхода [11; 13; 30; 31]. При этом риск летального исхода напрямую зависит от концентрации гемоглобина и увеличивается по мере снижения гемоглобина на каждые 10 г/л [27].

Диагностика и лечение анемии у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно при неясной или множественной этиологии, представляет серьезную проблему и требует мультидисциплинарного подхода. Нередко супплементация необходимого компонента (препараты железа, витамин В12) или устранение основной причины корректирует анемию, в других случаях необходимы препараты эритропоэтина или трансфузии эритроцитарной массы [13]. Лечение анемического синдрома у гериатрических пациентов должно обеспечивать баланс между безопасностью лечения и удовлетворительным качеством жизни [32].

Железодефицитные анемии

Дефицит железа является причиной анемии более чем у половины гериатрических пациентов [6] и может приводить к развитию железодефицитной анемии — ЖДА (отсутствие железа запасов), анемии хронических заболеваний — АХЗ (секвестрация железа при нормальных или повышенных запасах железа) или их сочетанию [33].

Основными причинами ЖДА у пожилых лиц являются недостаточное содержание железа в пище, снижение абсорбции железа (атрофический гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*), оккультные кровопотери вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний (язвенная болезнь, геморрой, сосудистые мальформации, дивертикулез, болезнь Крона) и приема медикаментов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов, дезагрегантов и антикоагулянтов [34; 35].

Этиологические факторы могут сочетаться (малнутриция, снижение абсорбции железа и прием медикаментов, например, ингибиторов протонной помпы; оккультные кровопотери при доброкачественных и зло-

качественных заболеваниях и прием дезагрегантов), часто встречается комбинация ЖДА с АХЗ, что создает дополнительные сложности клинической и лабораторной диагностики [31; 36].

Дефицит железа даже при отсутствии анемии может приводить к ухудшению самочувствия, снижению толерантности к физическим нагрузкам и развитию общей слабости [37]. При обследовании пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, установлена связь между дефицитом железа, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и летальности [38]. Это может быть обусловлено недиагностированными заболеваниями (опухоли, хроническая болезнь почек, воспаление), дефицитом питания и окислительным повреждением тканей, о чем свидетельствует повышенная продукция сывороточного малонового диальдегида при ЖДА [34]. При обследовании более 600 тысяч здоровых взрослых жителей Норвегии установлено, что при нарушениях феррокинетики повышен риск летального исхода от ишемической болезни сердца [39].

Обмен железа. В организме содержится около 4 граммов железа, из которых наибольшая часть (2100 мг) находится в клетках крови и костного мозга, 600 мг в макрофагах различных типов, 1000 мг — в клетках печени, 400 мг железа — в других клетках [40]. Метаболически активное железо связано с белками, свободные ионы железа присутствуют в крайне низких концентрациях. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, ряд белков-транспортеров (двухвалентный транспортер металлов, ферропортин), ферроксидазы и гепсидин [40; 41].

Ежедневно с пищей в организм поступает 1–2 мг железа, приблизительно такое же количество теряется с потом, клетками эпителия кожи, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [31]. Железо пищи поступает в виде гема (10 %) и в негемовой форме (90 %). В абсорбции пищевого железа главную роль играет 12-перстная кишка, в меньшей степени начальные отделы тощей кишки, что обусловлено низким рН, оптимальным для всасывания железа [40; 41].

В абсорбции и транспорте железа из энтероцитов в кровь участвуют белок-носитель гема 1, гем-оксигеназа, дуоденальный цитохром b, двухвалентный транспортер металлов, гепестин и ряд других компонентов [41]. В составе трансферрина всосавшееся железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится внутриклеточно в составе ферритина. Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освободиться для метаболических процессов. Большая часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина, меньшая часть доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим трансферриновые рецепторы, прежде всего, активно пролиферирующим клеткам с высокой потребностью в железе [40].

Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток, где циркулирует в течение 100–120 дней. После распада гемоглобина в макрофагах селезенки, печени и костного мозга освободившееся железо вновь поступает в плазму, связывается с трансферрином в присутствии ферропортина (обеспечивает выход железа из макрофага

в плазму) и церулоплазмينا (окисляет двухвалентное железо в трехвалентное), который доставляет железо клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин [31; 40; 41]. Разрушающиеся эритроциты обеспечивают ежедневную реутилизацию 20–30 мг железа, что полностью обеспечивает потребности эритропоэза, тогда как поступление пищевого железа составляет всего 1–2 мг [31; 40; 41].

Всасывание, рециркуляция и хранение запасов железа регулируются гепсидином, который продуцируется клетками печени. Гепсидина блокирует функцию ферропортина — единственного транспортного белка-экспортера железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов. После соединения гепсидина с молекулами ферропортина, расположенными на поверхностной мембране клетки, комплекс гепсидин–ферропортин интернализируется и разрушается в лизосомах. В результате выключения функции ферропортина железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, т.е. блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме [40; 41].

Продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа сопровождается повышением выработки гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа и гипоферремии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что обуславливает восстановление функции ферропортина, активацию всасывания и рециркуляции, повышение уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в норме [40; 41].

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинические признаки ЖДА у герiatricких пациентов обычно неспецифичны (общая слабость, бледность, одышка, стенокардия), типичные симптомы (койлонихия, извращения вкуса) встречаются редко, во многих случаях анемия манифестирует признаками сердечной недостаточности и когнитивными нарушениями [3; 42]. Пожилые пациенты с ЖДА часто асимптоматичны, поэтому диагноз основывается, прежде всего, на лабораторных данных.

Лабораторные исследования при анемии

у гериатрических пациентов включают клинический анализ крови, определение сывороточного железа, сатурации трансферрина, концентрации ферритина, эритропоэтина, СРБ, фибриногена, витамина В12, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, трансаминаз и креатинина с расчетом СКФ. Обычно этого достаточно при ЖДА, АХЗ, мегалобластных и гемолитических анемиях и анемии при хронической болезни почек [13].

Исследование феррокинетики включает определение эритроцитарных индексов (средней концентрации гемоглобина в эритроцитах — МСН и среднего объема эритроцита — MCV), сатурации трансферрина и уровня ферритина. Основной проблемой является отсутствие референсных интервалов для большинства показателей феррокинетики, поэтому каждый тест должен интерпретироваться в клиническом контексте [42].

Снижение эритроцитарных индексов, сывороточного железа и сатурации трансферрина характерно для ЖДА, однако эти показатели не патогномичны [42]. Сывороточный ферритин — маркер запасов железа, но его концентрация зависит от уровня белков острой фазы, которая увеличивается с возрастом и при сопутствующих заболеваниях [41]. В этой связи определение не связанных с феррокинетикой параметров воспаления, прежде всего СРБ и СОЭ, используется для диагностики дефицита железа при сопутствующей патологии [43].

Снижение уровня ферритина < 30 нг/мл свидетельствует об абсолютном дефиците железа независимо от показателей других параметров феррокинетики [44]. При концентрации ферритина от 30 до 100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина < 20 % и/или концентрацией СРБ > 5 мг/л также диагностируется ЖДА, при уровне ферритина > 100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина < 20 % и/или содержанием СРБ > 5 мг/мл — АХЗ [44].

Внедряются новые параметры феррокинетики, из которых наиболее обосновано определение уровня растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса. Концентрация растворимого рецептора трансферрина не зависит от наличия белков острой фазы и имеет высокую чувствительность при ЖДА [45]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ и их сочетания пред-

ложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХЗ [33; 35]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано, поэтому эти показатели оцениваются индивидуально в зависимости от используемого метода [13].

Другие методы исследования феррокинетики (определение процента гипохромных и микроцитарных эритроцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, содержания гемоглобина в ретикулоцитах, среднего объема ретикулоцитов и гепсидина) используются преимущественно в научных исследованиях [46; 47].

При подозрении на малабсорбцию железа (целиакия, гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*), несмотря на отсутствие валидации, для дополнительной информации может применяться тест оральной абсорбции железа [31].

Золотым стандартом диагностики ЖДА является исследование мазка костного мозга с окраской берлинской лазурью, однако в связи с инвазивностью и различиями в интерпретации этот тест не входит в алгоритм обследования пожилых пациентов [48].

Основными причинами ЖДА у пациентов пожилого и старческого возраста являются хронические кровопотери и малабсорбция, роль ограничения количества железа в пище остается неясной [35; 49].

При отсутствии симптомов патологии со стороны желудочно-кишечного тракта у 85 % пациентов при эндоскопическом исследовании выявляются вероятные причины ЖДА, причем заболевания без кровопотери (атрофический гастрит, целиакия, НР-гастрит) встречаются чаще, чем пептические язвы, рак, диафрагмальная грыжа и другая патология, ассоциированная с повторными кровотечениями [50]. Кровопотери из мочеполовой системы (рак почки, мочевого пузыря) обычно манифестируют гематурией [31].

При ЖДА и дефиците железа без анемии обязательна эндоскопия желудочно-кишечного тракта [31]. У гериатрических пациентов часто снижен соматический статус вследствие сопутствующей патологии, нередок отказ от обследования пациента или его доверенных лиц. В этой ситуации возможно

проведение виртуальной колоноскопии, однако ее диагностическое значение у пожилых больных неясно [51].

Большинство пациентов с ЖДА с отсутствием патологии при эндоскопическом исследовании имеют благоприятный прогноз и не требуют проведения дополнительных исследований, особенно если анемия купируется после лечения [52]. По показаниям используется капсульная эндоскопия тонкой кишки, однако опыт ее применения ограничен, стоимость высока, а диагностическая ценность не превышает 53–72 % [53].

Неинвазивные исследования, например, компьютерная томография органов брюшной полости, могут использоваться при противопоказаниях к эндоскопии, но мало информативны. Роль заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с малабсорбцией (атрофический гастрит, Н. руйогі и целиакия) весьма важна, но их вклад в развитие ЖДА у пожилых пациентов изучен недостаточно [54].

Профилактика и лечение. Медикаментозная профилактика ЖДА включает фортификацию (обогащение железом продуктов питания) и супплементацию (прием препаратов железа в группах риска). Основными обогащаемыми железом продуктами являются мука, рис, пищевые приправы и конфеты [55]. Супплементация пероральными препаратами у пожилых пациентов не всегда эффективна по причине малабсорбции, предварительно показано проведение теста абсорбции железа [35].

Целями лечения ЖДА являются устранение ее причины (коррекция питания, ликвидация источника кровопотери) и возмещение дефицита железа [56]. Основные принципы лечения: 1) назначение лекарственных железосодержащих препаратов, поскольку возместить дефицит железа только коррекцией диеты невозможно; 2) использование преимущественно препаратов железа для приема внутрь; 3) достаточная длительность курса лечения, которая составляет при анемии легкой степени 3 месяца, анемии средней степени 4,5 месяца, тяжелой анемии — 6 месяцев [56]. Альтернативной конечной точкой лечения является повышение концентрации ферритина > 100 нг/мл [31].

Рекомендованная доза пероральных препаратов варьирует от 60 до 200 мг элементарного железа в день, однако в последние

годы установлено, что увеличение дозы железа более 60 мг приводит к повышению уровня сывороточного гепсидина до 24 часов и ассоциируется со снижением абсорбции железа на следующий день [57]. Назначение 15–50 мг элементарного железа в день или альтернирующий режим (прием препарата через день) так же эффективны, как и 150 мг, но значительно реже приводят к побочным эффектам, особенно у пожилых пациентов [31; 35].

Отсутствие ответа на пероральные препараты может быть обусловлено ошибочным диагнозом, малабсорбцией, наличием воспаления или персистирующей кровопотерей, когда потеря железа превышает его поступление [31; 54].

Показания к назначению парентеральных препаратов железа: 1) тяжелая степень анемии; 2) непереносимость пероральных препаратов железа; 3) язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, операции на желудочно-кишечном тракте (даже в анамнезе); 4) анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона); 5) хроническая болезнь почек (преддиализный и диализный периоды); 6) противопоказания к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям; 7) необходимость быстрого насыщения железом [42; 56].

Внутримышечные или внутривенные инъекции обычно проводят 1–3 раза в неделю. Ориентировочное количество железа подсчитывают по формуле производителя или формуле Ganzoni: общий дефицит железа (мг) = масса тела больного (кг) × (гемоглобин в норме, г/л — гемоглобин больного, г/л) × 0,24 + депо железа (500 мг при весе > 35 кг) [31; 56].

Большинство парентеральных препаратов содержат железо-сахарозный комплекс, декстран железа, эффективны и безопасны [31; 58]. Парентеральное введение препаратов железа может вызвать побочные эффекты — местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические), причем последние более характерны для препаратов, содержащих декстран [56; 58]. Это требует применения тест-дозы перед началом лечения (не для всех препаратов) и наблюдения больного в ходе введения препарата и 30 минут после его окончания [56; 58].

Критерии эффективности лечения ЖДА: 1) ретикулоцитарная реакция (через 7–10

дней лечения количество ретикулоцитов повышается на 20–30‰); 2) повышение концентрации гемоглобина к концу 4-й недели лечения на 10 г/л и гематокрита на 3 %; 3) исчезновение клинических проявлений через 1–1,5 месяца лечения; 4) восполнение депо железа через 3–6 месяцев (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации ферритина [56].

Неэффективность лечения ЖДА обычно обусловлена неправильным диагнозом, неадекватной дозой препарата или недостаточной длительностью лечения. У больных пожилого и старческого возраста часто встречается АХЗ, когда малоэффективны пероральные препараты. Следует также исключить анемию вследствие гемобластоза, прежде всего миелодиспластического синдрома. В любом случае, отсутствие ответа на препараты железа в течение 1–2 месяцев требует уточнения диагноза [31; 56].

Анемия хронических заболеваний

Анемия хронических заболеваний (АХЗ, синоним: анемия воспаления) является второй по частоте после ЖДА. Этот тип анемии наиболее часто выявляется у пациентов, поступивших в стационар, а также имеющих острые или хронические заболевания, как инфекционной, так и неинфекционной этиологии [1]. В настоящее время до 40 % всех анемий считают анемиями хронических заболеваний (АХЗ) или комбинацией с АХЗ, а общее количество пациентов в мире превышает 1 миллиард [1].

Воспаление в генезе анемии имеет значение при онкологических и гематологических заболеваниях, инфекциях (туберкулез, малярия, ВИЧ, гепатит С и др.), аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, хронической болезни почек, сердечной недостаточности, критических состояниях, а также у людей старшего возраста [61].

Патогенез. Пусковым звеном патогенеза АХЗ является системное воспаление с активацией иммунных клеток и секрецией ими провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , ИЛ-10, липополисахаридов, интерферона- γ (ИФ- γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Вместе с тем в развитии анемии имеют значение нарушение метабо-

Трансфузии эритроцитарных компонентов крови — первый и наиболее эффективный метод лечения у пожилых пациентов с тяжелой анемией. Показаниями к трансфузии являются гемодинамическая неустойчивость и/или снижение концентрации гемоглобина < 70 г/л, симптомы неадекватной оксигенации тканей (стенокардия, необъяснимые другими причинами одышка, тахикардия и хроническая сердечная недостаточность), вновь возникшие депрессия или элевация сегмента ST [59]. При концентрации гемоглобина < 80 г/л с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем и < 100 г/л при развитии острой патологии (инфаркт миокарда, перелом бедра) общепринятые рекомендации отсутствуют [59]. Другими авторами при любой тяжелой кардиоваскулярной патологии рекомендуется поддержание уровня гемоглобина > 90–100 г/л [31; 60].

лизма железа, гемофагоцитоз, подавление эритропоэза, снижение ответа на стимуляцию эритропоэтином, реже инфильтрация костного мозга инфекционными агентами или патологическими опухолевыми клетками [61–63].

Микробные молекулы, аутоантигены и опухолевые антигены приводят к активации CD3 Т-лимфоцитов и макрофагов, секретирующих ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФ- γ [62]. Цитокины и липополисахариды индуцируют выработку гепсидина, который связывается с ферропортином [40]. Комплекс гепсидин-ферропортин интернализируется и разрушается в лизосомах, что приводит к снижению всасывания железа в 12-перстной кишке и нарушению освобождения железа из макрофагов [61]. Секвестрация железа в макрофагах имеет особое значение, так как реутилизация железа из разрушенных эритроцитов обеспечивает более 90 % потребности в железе для эритропоэза [64].

Цитокины влияют на гомеостаз железа в кишечнике и макрофагах: ФНО- α снижает абсорбцию железа в 12-перстной кишке по независимому от гепсидина механизму, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α способствуют задержке железа в макрофагах посредством эндоцито-

за, опосредованного рецептором трансферрина [61].

Цитокины, активные радикалы кислорода и факторы комплемента повреждают эритроциты и способствуют усилению эритрофагоцитоза стареющих эритроцитов и накоплению железа в макрофагах в виде ферритина. Наряду с гепсидином в блокаде поступления и экспорта железа участвуют бактериальные липосахариды и ИФ- γ [61].

В результате развиваются характерные для АХЗ нарушения феррокинетики: увеличение концентрации ферритина и снижение уровня железа в сыворотке крови.

Нарушения эритропоэза, независимые от изменений феррокинетики, обусловлены снижением продукции и/или биологической активности эритропоэтина (ЭПО), что вызвано увеличением продукции окиси азота и свободных радикалов цитокинами, бактериальными липосахаридами и свободными радикалами, ингибирующим действием цитокинов на опосредованную гипоксией стимуляцию ЭПО, повреждением свободными радикалами эритропоэтин-продуцирующих клеток почки [61].

Снижение активности рецепторов ЭПО вследствие повышения уровня цитокинов приводит к снижению продукции эритроферрона, физиологического ингибитора гепсидина и усугубляет нарушения феррокинетики, обусловленные гепсидином [61; 65]. При постепенном снижении клубочковой фильтрации нарушается ответ эритроидных клеток на ЭПО, что наблюдается при хронической болезни почек [61].

Наряду с нарушениями феррокинетики, снижением продукции и активности ЭПО нарушения эритропоэза при АХЗ могут быть вызваны апоптозом эритроидных клеток под влиянием провоспалительных цитокинов, прежде всего ИФ- γ [66].

Уменьшение длительности жизни эритроцитов обусловлено усилением эритрофагоцитоза макрофагами печени и селезенки вследствие фиксации антител и комплемента на эритроцитах, их механического повреждения отложениями фибрина в сосудах малого диаметра и активации макрофагов [61; 67].

При хроническом воспалении уменьшение длительности жизни эритроцитов играет второстепенную роль, однако при острых инфекциях, сепсисе и критических состояниях, сопровождающихся выраженной активацией

цитокинов, анемия выявляется уже через несколько дней или даже часов. Это не может быть объяснено только задержкой железа в фагоцитах или торможением эритропоэза, когда для развития анемии требуется значительно больше времени. В этой связи при быстром развитии анемии более обоснован термин «анемия воспаления», а не АХЗ [61].

Инфильтрация костного мозга типична для онкогематологических заболеваний, реже встречается при метастазах рака в костном мозге и паразитарных инфекциях [62; 68]. Значение инфильтрации костного мозга имеет ограниченное значение в патогенезе АХЗ, в большинстве случаев анемия при опухолевых и паразитарных заболеваниях обусловлена цитостатической терапией, сопутствующей кахексией, ингибцией эритропоэза цитокинами, кровотечением и гемолизом [62].

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клиническая картина при АХЗ сходна с ЖДА (общая слабость, утомляемость, головокружения, бледность кожи и слизистых оболочек, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, у пожилых пациентов возможно развитие когнитивных нарушений, снижение памяти), различные виды анемии могут сочетаться, при этом имеются симптомы основного заболевания [69].

Обычно АХЗ развивается постепенно (в течение недель, месяцев), кроме анемий при критических состояниях (сепсис, острые инфекции). Как правило, тяжесть анемии коррелирует с длительностью основного заболевания [61; 63].

В клиническом анализе крови обычно выявляется умеренное снижение концентрации гемоглобина (> 80 г/л), анемия нормоцитарная нормохромная, реже и при длительном течении основного заболевания может обнаруживаться микроцитоз и гипохромия [61; 62]. Эритроцитарные индексы, реже снижены, особенно при сочетании с ЖДА. Количество ретикулоцитов (предпочтительнее использовать подсчет ретикулоцитарного индекса) в норме или снижено. Часто отмечаются изменения гемограммы, характерные для основного заболевания: увеличение СОЭ и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом «влево» и токсической зернистостью нейтрофилов при сепсисе, тромбоцитоз при хронической кровопотере, гиперсегментированные нейтрофилы при сочетании АХЗ с фолиеводефицитной анемией при опухолях [62].

Исследования феррокинетики изложены в разделе «Железодефицитные анемии»

Исследование концентрации эритропоэтина проводят для прогнозирования эффективности терапии препаратами ЭПО [62]. Если через 2 недели лечения стимуляторами эритропоэза концентрация ЭПО > 100 U/L, а ферритина > 400 нг/мл, то с высокой вероятностью можно говорить о недостаточном эффекте этой терапии, за исключением случаев, когда пациенты получали противоопухолевые препараты [70].

Другие исследования (определение уровня витамина В12, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, креатинина с расчетом СКФ) по показаниям проводят для дифференциальной диагностики с другими типами анемий.

Стерильную пункцию выполняют при необходимости дифференциальной диагностики. В миелограмме при АХЗ отмечается реактивная гиперплазия миелоидного ростка, увеличение лейкоэритробластического соотношения, снижение уровня сидеробластов. При отсутствии другой патологии (например, опухоли системы крови) изменения костного мозга обычно не имеют диагностического значения [71].

Инструментальные исследования, прежде всего эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта проводят для исключения сопутствующей ЖДА, кровопотери и опухоли [3; 72]. У пациентов старших возрастных групп при наличии множественной сопутствующей патологии возможно проведение виртуальной колоноскопии, однако ее диагностическое значение неясно [32]. Другие инструментальные исследования (эхокардиография, функция внешнего дыхания, УЗИ, компьютерная томография) проводят по показаниям [61].

Следует подчеркнуть, что диагноз АХЗ не может быть автоматически поставлен всем больным с хроническими заболеваниями, это «диагноз исключения», который требует проведения обследования и поиска других причин анемии [68].

Лечение. Адекватное лечение основного заболевания обычно приводит к купированию АХЗ и влияет на все звенья патогенеза, что приводит к нормализации концентрации гемоглобина, сывороточного железа и гепсидина [73].

Анемия является независимым фактором

риска летальности и требует самостоятельного лечения. Так, у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе, при уровне гемоглобина ≤ 80 г/л вероятность летального исхода в 2 раза выше, чем при концентрации гемоглобина 100–110 г/л [74].

Методы лечения АХЗ включают препараты железа, ЭПО и трансфузии эритроцитарной массы. Перспективным методом является модуляция уровня гепсидина.

Препараты железа показаны только при сочетании АХЗ и ЖДА, особенно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и хронической болезнью почек [61]. При повышении концентрации гепсидина всасывание железа энтероцитами блокируется, поэтому методом выбора являются препараты железа для внутривенного введения, которые показаны при исходно невысокой концентрации ферритина [75].

Монотерапия препаратами железа эффективна в 50 % случаев, что связано с низкой продукцией ЭПО и снижением чувствительности к нему, поэтому более обосновано комбинированное использование препаратов железа и ЭПО [62; 76]. Препараты ЭПО стимулируют пролиферацию эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге, активируя костный морфогенетический белок BMP-SMAD и сигнальный путь JAK-STAT5 [62]. Препараты ЭПО вводятся подкожно или внутривенно в дозе 50–100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Подкожное введение предпочтительно, так как позволяет использовать меньшие дозы препарата и снизить стоимость лечения. При ответе на комбинированное лечение через 2 недели концентрация гемоглобина увеличивается > 5 г/л при концентрации ферритина < 400 нг/мл [76; 77].

Целевой уровень гемоглобина при хронической почечной недостаточности и АХЗ другой этиологии составляет 110 г/л, поскольку при более высокой концентрации, увеличивается риск развития тромбоемболических осложнений [77].

Трансфузии эритроцитной массы используют при тяжелой анемии с сердечной декомпенсацией и продолжающемся кровотечении [62; 78]. При наличии воспаления (воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит) чаще показана медикаментозная коррекция анемии антицитокиновыми препаратами, в других случаях применяют сти-

муляторы эритропоэза и препараты железа [61].

Нормализация уровня гепсидина является перспективным методом лечения АХЗ. Антицитокиновые препараты при ревматических заболеваниях хорошо купируют анемию, причем тоцилизумаб оказался эффективнее, чем моноклональные антитела к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и др.), что объясняется более выраженным участием ИЛ-6 в патогенезе АХЗ [73]. При мультицентри-

ческой болезни Кастлемана моноклональные антитела к ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) достоверно уменьшают выраженность анемии [79]. Изучение других методов нормализации уровня гепсидина (нейтрализация с помощью антикалинов и шпигельмеров, ингибция в сигнальном пути BMP-SMAD, высокие дозы эритропоэтина и др.) находится на фазе лабораторных или I–II фазы клинических исследований [73; 80].

Мегалобластные анемии

Макроцитоз отмечается у 2–4% популяции, причем мегалобластные анемии выявляются у меньшей части пациентов [81;82]. Макроцитоз в сочетании с немегалобластной анемией или без анемии встречается при применении медикаментов (цитостатики, антиконвульсанты, противовирусные препараты), заболеваниях системы крови (миелодиспластический синдром, апластическая анемия), алкоголизме, заболеваниях печени, гипотиреозе [83; 84]. Все эти состояния ассоциируются с повышением MCV, но не сопровождаются другими признаками мегалобластной анемии.

Причины макроцитоза различны в зависимости от региона и выборки пациентов. Например, в Нью-Йорке у 37% пациентов макрцитарная анемия обусловлена приемом медикаментов, в том числе у 13% — антиретровирусных препаратов [85], тогда как в Финляндии причиной макрцитарной анемии в 65% случаев явилось злоупотребление алкоголем, в 28% — недостаток витамина B12 или фолиевой кислоты [86; 87].

Основными причинами мегалобластных анемий являются дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, реже — врожденные нарушения метаболизма витамина B12, прием медикаментов (химиотерапевтические препараты, антагонисты фолиевой кислоты), дефицит микроэлементов и воздействие окиси азота [82; 88].

V12-дефицитные анемии широко распространены у гериатрических пациентов, что обусловлено высокой частотой атрофического гастрита и ассоциированными с этим нарушениями обмена витамина B12 [89].

Обмен витамина B12. У взрослого человека общий запас B12 в организме составляет

3–5 мг [88]. Абсорбция и транспорт кобаламина зависят преимущественно от трех протеинов: гаптокоррина, внутреннего фактора и транскобаламина [90].

Содержащийся в пище кобаламин связывается с белком слюны гаптокоррином. Комплекс гаптокоррин-кобаламин поступает в желудок, где под воздействием pH и протеолитической активности пепсина освобождается около 70% кобаламина [90]. Внутренний фактор — гликопротеин, который секретируется париетальными клетками и обладает высоким аффинитетом к кобаламину [91]. Кобаламин связывается с внутренним фактором и транспортируется в подвздошную кишку. Комплекс внутренний фактор-витамин B12 распознается рецептором кубилином на внутренней поверхности подвздошной кишки, после чего поступает в плазму [88;90]. В плазме витамин B12 связывается с транскобаламином II и доставляется к транскобаламиновым клеточным рецепторам [82]. В клетках кобаламин превращается в аденозилкобаламин в митохондриях и метилкобаламин в цитозоле, которые являются кофакторами для двух зависимых от витамина B12 реакций: превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и гомоцистеина в метионин [88].

Этиология и патогенез. Классическая B12-дефицитная (пернициозная) анемия — аутоиммунное заболевание, обусловлено хроническим аутоиммунным атрофическим гастритом со снижением абсорбции кобаламина под воздействием аутоантител к внутреннему фактору и париетальным клеткам, при этом основной мишенью антител является АТФ-аза протонной помпы париетальных клеток [82; 88; 90].

Развитие В12-дефицитной анемии возможно также при других заболеваниях и патологических состояниях: после гастрэктомии, резекции подвздошной кишки, шунтирующих операций на желудочном-кишечном тракте, при целиакии, заболеваниях тонкой кишки, реже — при веганской диете, воздействии окиси азота, дифиллоботриозе, применении медикаментов (метформин, ингибиторы протонной помпы), врожденных нарушениях метаболизма витамина В12 [82; 92].

Антитела к париетальным клеткам выявляются и при других аутоиммунных заболеваниях [93], что объясняет ассоциацию В12-дефицитной анемии с аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом и другой аутоиммунной патологией.

Абсорбция витамина В12 из пищи становится менее эффективной с возрастом. Это может приводить к синдрому малабсорбции кобаламина из пищи, который часто вызывает В12-дефицитную анемию у гериатрических пациентов и характеризуется снижением способности извлекать витамин В12, связанный с пищевыми белками, при сохраненной желудочной секреции [94]. Другими причинами малабсорбции кобаламина из пищи являются длительное применение антацидных препаратов и алкоголизм [95].

Диагноз и дифференциальный диагноз. В клинической картине у пожилых больных В12-дефицитной анемией преобладают проявления анемии, реже имеются признаки глоссита и поражения нервной системы: нарушения чувствительности, которые пациенты описывают как «хождение по мягкому ковру» [3]. На ранней стадии при незначительном снижении концентрации гемоглобина и витамина В12 могут преобладать когнитивные нарушения, которые нивелируются препаратами витамина В12 [96].

Иногда неврологические симптомы (периферическая невропатия, двигательные нарушения, нарушения зрения, когнитивные нарушения) являются единственной манифестацией заболевания, а анемия отсутствует [95; 97]. В этих случаях дефицит витамина В12 подтверждается при выявлении симметричной аномально повышенной интенсивности сигнала Т2 в задних и/или боковые столбах шейного и грудного отделов спинного мозга [82].

В анализе крови выявляется макроцитарная анемия при отсутствии или резком

снижении количества ретикулоцитов, характерны лейкопения и тромбоцитопения без увеличения частоты инфекционных и геморагических осложнений. При просмотре мазка периферической крови выявляются макроцитоз, гиперхромия, часто — мегалоциты, а также гигантские нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами [71].

«Золотой стандарт» диагностики В12-дефицитной анемии отсутствует. Чаще всего диагноз ставят на основании клинико-лабораторных данных (макроцитарная анемия, гиперсегментация нейтрофилов) в сочетании со снижением концентрации витамина В12 < 200 пг/мл [89; 97]. Диагноз, особенно у пожилых пациентов, не всегда прост. Макроцитоз может выявляться при других заболеваниях (миелодиспластический синдром, болезни печени, алкоголизм), возможно ложное снижение концентрации витамина В12 (например, при множественной миеломе), ложно нормальный уровень — при заболеваниях печени, миелодиспластическом синдроме и миелолиферативных заболеваниях [89; 97].

Стернальная пункция не относится к рутинным методам диагностики, ее проведение показано при макроцитарной анемии и ретикулоцитопении без доказанного дефицита витамина В12 [90].

В ряде случаев морфологические изменения клеток крови и костного мозга требуют проведения дифференциальной диагностики с миелодиспластическим синдромом, сидеробластной анемией, тромботической микроангиопатией [97].

При нормальном уровне витамина В12 и клиническом подозрении на его дефицит показано определение концентрации гомоцистеина иметилмалоновой кислоты, а также антител к внутреннему фактору и париетальным клеткам [90; 97].

Для подтверждения атрофического гастрита и исключения опухоли желудка как причины анемии по показаниям проводят фиброгастроскопию, при подозрении на фуникулярный миелоз — осмотр невропатолога.

У пожилых больных В12-дефицитная анемия нередко сочетается с другими видами анемии: ЖДА, реже — с аутоиммунной гемолитической анемией и талассемией [97].

Лечение. Большинство пациентов с дефицитом витамина В12, манифестирующим мегалобластной анемией и/или фуникулярным миелозом, имеют синдром малабсорбции

и требуют неотложного введения витамина В12 парентерально для предупреждения необратимой полиорганной недостаточности [92; 98]. В большинстве случаев лечение проводится пожизненно, поскольку после отмены терапии в течение 6 месяцев развивается неврологическая симптоматика [99].

В США основным лечебным препаратом является цианкобаламин, в Европе — гидроксикобаламин, которые вводят в дозе 1000 мг внутримышечно ежедневно или через день в течение недели, затем 1 раз в неделю 1–2 месяца и ежемесячно пожизненно [99]. В Российской Федерации назначают цианкобаламин внутримышечно или внутривенно по 200–400 мкг в сутки в течение 2–4 недель [92; 100]. Адекватность лечения оценивают по развитию ретикулоцитарного криза через 5–7 дней лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза. Повышение уровня гемоглобина достигается через 7–10 дней, восстановление других гематологических показателей — через 3–5 недель [92]. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и морфологических аномалий эритроцитов лечение продолжается еще 10–14 дней с целью создания запасов витамина В12 в печени [92; 100].

При плохой адаптации к анемии, что нередко наблюдается при В12-дефицитной

анемии, рекомендуются трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови по индивидуальным показаниям для улучшения общего состояния [100]. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют проведения гемокомпонентной терапии даже при снижении концентрации гемоглобина до 75–85 г/л [92].

У многих пациентов на фоне лечения витамином В12 и активизации эритропоэза возможен дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей красной крови и требует стандартного лечения препаратами железа [92].

По окончании лечения клинический анализ крови с учетом ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов контролируют каждые 3–4 месяца. При невозможности устранить причину анемии ежегодно проводят противорецидивные курсы лечения витамином В12 в дозе 500 мкг в сутки по 5–15 инъекций препарата [100]. К группе риска развития рецидива В12-дефицитной анемии относятся пациенты с синдромом малабсорбции (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), резекцией желудка и кишечника в анамнезе, находящиеся на программном гемодиализе, а также беременные женщины, соблюдающие вегетарианскую диету [92].

Фолиеводефицитные анемии

В отличие от дефицита витамина В12 истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах и в отличие от витамина В12 при термической обработке быстро разрушаются [101].

Всасывается фолиевая кислота в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. В организме фолиевая кислота превращается в активный метаболит тетрагидрофолиевую кислоту (коферментная форма фолатов). Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидин-монофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению

токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин [92; 101].

Основные причины дефицита фолиевой кислоты: 1) алиментарная недостаточность; 2) нарушение всасывания (резекция тощей кишки, энтерит, алкоголизм); 3) использование медикаментов (метотрексат, триметоприм, фенитоин); 4) повышенная потребность (наследственные гемолитические анемии); 5) повышенное потребление в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки); 6) повышенное выведение (гемодиализ) [81; 101].

У гериатрических пациентов фолиеводефицитные анемии как самостоятельное заболевание возникают довольно редко, чаще имеется относительный дефицит фолатов при аутоиммунной гемолитической анемии, на фоне цитостатической терапии [3].

Клиническая картина фолиеводефицитной анемии сходна с В12-дефицитной ане-

мией, но симптомы обычно менее выражены. В отличие от В12-дефицитной анемии, поражение нервной системы не характерно, за исключением пациентов с алкоголизмом и эпилепсией, имеющих неврологическую симптоматику по другой причине [101].

В клиническом анализе крови выявляется макроцитарная, гиперхромная анемия, прямая проба Кумбса отрицательна. Основным лабораторным маркером является концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах, отражающая тканевые запасы фолата, уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови зависит от рациона питания [102].

Пациентам с установленным диагнозом фолиеводефицитной анемии назначают прием фолиевой кислоты в дозе 2–5 мг в сутки. Пероральный прием эффективен даже в слу-

чае малабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты увеличивают до 5–15 мг в сутки [100; 101]. Критерием эффективности лечения является развитие ретикулоцитарного криза (через 7–10 дней), который выражен значительно слабее, чем при В12-дефицитной анемии [101].

Курс лечения длительностью 4 месяца обычно достаточен для достижения ремиссии. Если основная причина дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты в дозе 2–4 мг в сутки, например, при наследственных гемолитических анемиях [100; 101]. При сочетании дефицита фолиевой кислоты и дефицита витамина В12 лечение начинают с препаратов витамина В12, далее присоединяют препараты фолиевой кислоты [101].

Гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии встречаются у гериатрических пациентов азиатского и африканского происхождения и жителей южной Европы, причем в последние годы в связи с улучшением результатов лечения увеличилось количество пожилых больных β -талассемией *major* и *intermedia* и серповидноклеточной анемией [103; 104].

Большее практическое значение имеют аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА), частота которых в общей популяции составляет 1–3 случая на 100–1000 населения [105]. Распространенность АИГА в пожилом и старческом возрасте изучена недостаточно [106], особенно у пациентов старше 75 лет [107].

Более чем у половины пожилых пациентов развивается первичная АИГА, основной причиной вторичной АИГА являются неходжкинские лимфомы, реже — солидные опухоли, заболевания соединительной ткани. В большинстве случаев (85 %) АИГА вызываются тепловыми антителами [3; 108].

Клинико-лабораторные признаки АИГА у гериатрических пациентов не имеют характерных особенностей: выявляются анемия, иктеричность склер (реже кожи), умеренная спленомегалия. При выраженной спленомегалии следует думать о вторичной АИГА [3; 108]. При внутрисосудистом гемолизе моча приобретает темно-бурую или черную окраску. В клиническом анализе крови выявляется нормохромная анемия различной степени

с нормоцитозом и высоким ретикулоцитозом, в ряде случаев — анемия в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией. Характерно наличие антител к эритроцитам, однако их отсутствие не исключает диагноза АИГА. При пункции костного мозга выявляется гиперплазия эритроидного ростка, при вторичной анемии на фоне лимфомы — увеличение количества лимфоидных клеток, часто атипичных [3].

Стандартом первой линии терапии АИГА с тепловыми антителами остаются пероральные глюкокортикостероиды в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки, в тяжелых случаях или при отсутствии эффекта дополнительно назначают ритуксимаб [108; 109]. Обычно эффект достигается при дозе преднизолона не более 60 мг в сутки [3]. При гемолитическом кризе возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 0,5–1,0 г в сутки внутривенно 3–5 дней [108]. При улучшении (нормализация уровня гемоглобина, резкое уменьшение ретикулоцитоза) начинают постепенное уменьшение дозы стероидов, полная отмена возможна не ранее 3–4 месяцев терапии.

При холодовой гемагглютининовой болезни у гериатрических пациентов первой линией терапии является ритуксимаб, в том числе в сочетании с бендамустином [109].

При рецидиве АИГА эффективность глюкокортикостероидов обычно сохраняется, од-

нако резко возрастает количество побочных эффектов, поэтому предпочтительно использование второй линии терапии, к которой

у больных пожилого и старческого возраста относятся иммуносупрессивные и цитостатические препараты [3].

Апластические анемии

Частота апластической анемии в популяции составляет 2–7 случаев на 1 миллион населения в год [110; 111], причем у гериатрических пациентов заболевание развивается чаще, чем в более молодом возрасте [110; 112]. Обычно апластическая анемия у пожилых лиц является идиопатической, ассоциация с воздействием вирусов или генетическими нарушениями практически не встречается [110].

Подозрение на апластическую анемию обычно вызывает панцитопения у пожилого пациента. В этой ситуации необходим дифференциальный диагноз с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, B12-дефицитной анемией, реже — злокачественными опухолями (другие лейкозы и лимфомы, метастазы солидных опухолей в костном мозге), системной красной волчанкой, синдромом Фелти, хроническим гепатитом [3; 71]. Основными диагностическими методами являются трепанобиопсия костного мозга и стерильная пункция.

При выявлении заболевания необходимо лечение, которое в зависимости от соматического статуса и коморбидной патологии включает поддерживающую (компоненты крови, антибиотики) или иммуносупрессивную терапию [113].

Первой линией терапии является комбинированная иммуносупрессивная терапия антимоцитарным глобулином и циклоспорином А. Возраст не ограничивает применение этого метода, большее значение имеют сома-

тический статус и коморбидность. При противопоказаниях к назначению антимоцитарного глобулина используется монотерапия циклоспорином А, хороший эффект может оказать элтромбопаг [110].

Прогноз у больных апластической анемией пожилого и старческого возраста достоверно хуже, чем у более молодых пациентов, что обусловлено коморбидной патологией и сниженной толерантностью к лечению [3; 110; 113].

Анемии неясного генеза. Долгое время постулировалось, что у большей части гериатрических пациентов генез анемии неясен, после исключения онкогематологических заболеваний количество таких больных составляло около 25 % [6; 27].

Основой патогенеза считали факторы, способствующие развитию анемии у пожилых лиц: изменения стволовых кроветворных клеток, нарушения гормональной регуляции и функции почек [26; 114]. В настоящее время эти анемии обычно относят к АХЗ, реже к идиопатической цитопении неустановленного значения [28; 75].

Таким образом, анемический синдром часто встречается у гериатрических пациентов и требует своевременной диагностики и лечения, направленного на купирование анемии, что способствует улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности, снижению риска заболеваемости и летальных исходов.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: А. Н. Богданов

Сбор и обработка данных литературных данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: А. Н. Богданов

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kassebaum N. J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // *Blood* — 2014 — Vol. 123. — P. 615–624.
2. Chaparro C. M., Suchdev P. S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2019 — Vol. 1450, N1. — P. 15–31.
3. *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах* / Под ред. Л. Д. Гриншпун, А. В. Пивника. М.: Медиум, 2012, Т. 2. С. 407–452.
4. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management // *Blood*. — 2018 — Vol.131, N5. — P. 505–514.
5. Lanier J. B., Park J.J., Callahan R. C. Anemia in older adults // *Am Fam Physician*— 2018 –Vol. 98, N7.— P. 437–442.
6. Merchant A. A., Roy C. N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly // *Br. J. Haematol.* — 2012– Vol. 156. № 2.— P. 173–185.
7. Ageing and health. WHO. 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>.
8. Blanc B., Finch C. A., Hallberg L. et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968–Vol. 405.—P. 5–37.
9. Patel K. V., Longo D. L., Guralnik J. M. Hemoglobin concentration and the risk of death in older adults: differences by race/ethnicity in the NHANES III Follow-up // *Brit. J. Haematol.* — 2009.—Vol. 145. № 4.—P. 514–523.
10. Zakai N. A., Katz R., Hirsch C., et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study // *Arch. Intern. Med.* — 2005 –Vol.165, N19.— P. 2214–2220.
11. Culleton B. F., Manns B. J., Zhang J., et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults // *Blood* — 2006.— Vol. 107, N10– P. 3841–3846.
12. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? // *Blood*— 2006 — Vol. 107, N5.— P. 1747–1750.
13. Stauder R., Thein S. L. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts // *Haematologica* — 2014 — Vol. 99, N7.— P. 1127–1130.
14. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review // *BMC Geriatr.* — 2008 — Vol. 8:1<https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-1>.
15. denElzen W. P. J., Gussekloo J. Anaemia in older person // *Netherlands J. Med.* — 2011.— Vol. 69. № 6.— P. 260–267.
16. Bach V., Schruckmayer G., Sam I. et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort // *Clin. Interv. Aging* — 2014,— Vol. 9.— P. 1187–1196.
17. Beerman I., Bhattacharya D., Zandi S. et al. Functionally distinct hematopoietic stem cells modulate hematopoietic lineage potential during aging by a mechanism of clonal expansion // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2010.— Vol. 107.— P. 5465–5470.
18. den Elzen W. P. J., Martin-Ruiz C., von Zglinicki T. Telomere length and anaemia in old age: results from the Newcastle 85-plus Study and the Leiden 85-plus Study // *Age Ageing.* —2011.—Vol. 40. № 4.—P. 494–500.
19. Burgstaller S., Wiesinger P., Stauder R. Myelodysplastic syndromes in the elderly: treatment options and personalized management // *Drugs Aging.* —2015 — Vol. 32. P. 891–905.
20. Lippi G., Franchini M., Guidi G. C. Determinants of anaemia in the very elderly: a major contribution from impaired renal function? // *Blood Transf.* — 2010.— Vol. 8.— P. 44–48.
21. Adamson J. W. Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: the many faces of inflammation // *Adv. ChronicKidneyDis.* —2009.— Vol. 16.— P. 76–82.
22. Ershler W. B., Sheng S., McKelvey J. et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis // *J. Amer. Geriatr. Soc.* —2005.—Vol. 53.— P. 1360–1365.
23. Ausk K. J., Ioannou G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study // *Obesity (Silver Spring).* — 2008.—Vol. 16.—P. 2356–2361.
24. Bayne S., Jones M. E., Li H., Liu J. P. Potential roles for estrogen in regulation of telomerase activity in aging // *Ann. NY Acad. Scienc.* — 2007.—Vol. 114.—P. 48–55.
25. Ferrucci L., Maggio M., Longo D. L. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women // *Arch. Int. Med.* —2006.— Vol. 166. № 13.— P. 1380–1388.
26. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic // *J. Gerontol. ABiol. Sci. Med. Sci.* — 2011.— Vol. 66A, N8.— P. 925–932.

27. Bross M. N., Soch K., Smith-Knuppel T. Anemia in older persons // *Amer. Fam. Physician.*—2010.— Vol. 82, № 5.— P. 480–487.
28. Valent P., Orazi A., Steensma D. P. et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions // *Oncotarget* — 2017– Vol. 8.— N43.— P. 73483–73500.
29. Bach V., Schruckmayer G., Sam I. et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort // *Clin. Interv. Aging.*— 2014.— Vol. 9.— P. 1187–1196.
30. Zakai N. A., French B., Arnold A. M., et al. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study // *Am. J. Hematol.*— 2013.— Vol. 88, N1.— P. 5–9.
31. Joosten E., Detroyer E., Milisen K. Effect of anaemia on hand grip strength, walking speed, functionality and 1 year mortality in older hospitalized patients // *BMC Geriatr.*— 2016.— Vol. 16, N1. P. 153. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0326-y>.
32. Goodnough L. T., Schrier S.L. Evaluation and management of anemia in the elderly // *Am J Hematol.*— 2014.— Vol. 89, N1.— P. 88–96.
33. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // *Wien Med. Wochenschr.*— 2016 — Vol.166. N13 — P. 411–423.
34. Fairweather-Tait S. J., Wawer A. A., Gillings R. et al. Iron status in the elderly // *Mech Ageing Dev.*— 2014 — Vol. 136–137, N100.— P. 22–28.
35. Wawer A. A., Jennings A., Fairwetter-Tait S.J. Iron status in the elderly: a review of recent evidence // *Mechanism of Ageing and Development* — 2018 — Vol.185 –P. 55–73.
36. Busti F, Camprostrini N., Martinelli N., Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era // *Front Pharmacol.*— 2014 — Vol. 5 — P. 83. doi: 10.3389/fphar.2014.00083.
37. Krayenbuehl P. A., Battegay E., Breymann C. et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration // *Blood* — 2011 — Vol. 118 — P. 3222–3227.
38. Hsu H. S., Li C. I., Liu C. S. et al. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities. // *Nutrition* –2013– Vol. 29, N5.—P.737–43.
39. Mørkedal B., Laugsand L. E., Romundstad P. R., Vatten L. J. Mortality from ischaemic heart disease: sex-specific effects of transferrin saturation, serum iron, and total iron binding capacity. The HUNT study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*— 2011 — Vol.18 — P. 687–694.
40. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era // *Haematologica.*— 2020.— Vol. 105://doi. org/10.3324/haematol.2019.232124
41. Yiannikourides A., Latunde-Dada G. O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders // *Medicines (Basel).*— 2019 — Vol. 6, N3 — P. 85. doi: 10.3390/medicines6030085
42. Lopez A., Cacoub P., Macdaugall I. C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia // *Lancet*– 2016 –Vol. 387 — P. 907–916.
43. Suchdev P. S., Williams A. M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2017 — Vol. 106.— P. 1626–1633.
44. Cappellini M. D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management // *Am. J. Hematol.*— 2017– Vol. 92– P. 1068–1078.
45. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis // *Am J ClinPathol* –2012– Vol. 138– P. 642–649.
46. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? // *International Journal of laboratory hematology.*—2016 — Vol.38 — Issue S1<https://doi.org/10.1111/ijlh.12500>.
47. Karlsson T. Mass spectrometry evaluation of the hepcidin — 25 assay in the differential diagnosis of iron-deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients // *Eur. J. Haematol* — 2015– Vol. 5 — P. 467–471.
48. Barron B. A., Hoyer J. D., Tefferi A. A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron-deficiency // *Ann. Hematol.*— 2001.— Vol. 80–P. 166–169.
49. Lopez-Contreas M. J., Zamoro-Portero S, Lopez MA et al. Dietary and iron status of institutionalized elderly people: relationship with different factors // *J. Nutr. Health Aging* –2010 –Vol.10 — P. 816–821.
50. Annibale B., Capuro G., Chistolini A. et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms // *Am. J. Med.*— 2001 — Vol. 111– P. 439–445.
51. Goddard A. F, James M. W., McIntyre A. S., Scott B. B. Guidelines for the management of iron deficiency anemia // *Gut*– 2011 –Vol. 60.—P. 1309–1316.

52. Soon A., Cohen B. L., Groessl E. J., Ho S. B. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with endoscopy-negative iron deficiency // *Dig. Dis. Sci.*—2013– Vol. 58 — P. 488–495.
53. Muhammad A., Vidyarthi G., Brady P. Role of small bowel capsule endoscopy in the diagnosis and management of iron deficiency anemia in the elderly: a comprehensive review of the current literature // *World J. Gastroenterol.* —2014.— Vol. 20 — P. 8416–8423.
54. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron-deficiency anemia // *Blood* -2014 — Vol. 123 — P. 326–333.
55. Pasricha S-R., Drakesmith H., Black J. et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries // *Blood* -2013 — Vol.121, N14 — P. 2607–2617.
56. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Чернов В. М., Тарасова И. С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М.: 2015. 16 с.
57. Moretti D., Goede J. S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily dosis in iron-depleted young women // *Blood.*— 2015.—Vol. 126.— P. 1981–1989.
58. Auerbach M., Adamson J. W. How we diagnose and treat iron deficiency anaemia // *Am. J. Hematol.*— 2016 — Vol. 91.— P. 31–38.
59. Beyer I., Compte N., Busuioac A. et al. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation // *Hematology.*— 2010 — Vol. 15, N2.— P. 116–121.
60. ABIM Foundation. Choosing Wisely: lists — American Society of Hematology. <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-hematology-red-blood-cell-transfusions-for-anemia/> / Accessed 22 September 2017
61. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation // *Blood*-2019– Vol. 133, N1.— P. 40–50.
62. Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review // *Med. Princ. Pract.*—2017.— Vol. 26, N1.— P. 1–9.
63. Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // *Онкогематология* — 2016.— Т 11, № 1.— С. 37–46.
64. Muckenthaler M. U., Rivella S., Hentze M. W., Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell* // 2017.— Vol.168, N3.— P. 344–361.
65. Latour C., Wlodarczyk M. F., Jung G., et al. Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia // *Haematologica* — 2017.— Vol. 102, N1.— P. 60–68.
66. Dallaglio G., Means R. T. Jr. Effects of oxidative stress on human erythroid colony formation: modulation by gamma-interferon // *J. Lab. Clin. Med.*—2003.— Vol. 141, N6.— P. 395–400.
67. Libregts S. F., Gutiérrez L., de Bruin A. M., et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis // *Blood.*— 2011.— Vol.118, N9.— P. 2578–2588.
68. Gaspar B. L., Sharma P., Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations // *Hematology.*— 2015.— Vol. 20.— P. 18–25.
69. Camaschella C. Iron-deficiency anemia // *N Engl J Med.*— 2015.— Vol. 372.— P. 1832–1843.
70. Spivak J. L. Iron and the anemia of chronic disease // *Oncology (Williston Park)* — 2002.— Vol. 16.— P. 25–33.
71. Богданов А. Н., Волошин С. В., Кулибаба Т. Г. и др. Изменения системы крови в клинической практике. СПб: Фолиант, 2017: 172 с.
72. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: a review // *Geriatr. Gerontol. Int.*— 2018.— Vol. 18.— P. 373–379.
73. Petzer V., Theurl I., Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases // *Pharmaceuticals (Basel).*—2018. Vol. 11.— P. 135.
74. Przybyszewska J., Zekanowska E., Kedziora-Kornatowska K., et al. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia // *Pol. Arch. Med. Wewn.*—2013.— Vol. 123.— P. 105–111.
75. Cappellini M. D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management // *Am. J. Hematol.*—2017– Vol.92– P. 1068–1078.
76. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемий хронических болезней. М., 2014.—9 с.
77. Шило В. Ю., Добронравов В. А., Земченков А. Ю. и др. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек». М., 2014.— 35 с.
78. Docherty A. B., Turgeon A. F., Walsh T. S. Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness // *Transfus. Med.*— 2018.— Vol. 28, N2.— P. 181–189.

79. Casper C., Chaturvedi S., Munshi N. et al. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease // *Clin. Cancer Res.*— 2015.— Vol. 21.— P. 4294–4304.
80. Katsarou A., Pantopoulos K. Hepcidin therapeutics // *Pharmaceuticals (Basel)*.—2018.—Vol. 11, N4.— P. 127.
81. Nagao T., Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults // *J Gen Fam Med.*— 2017.— Vol. 18, N5.— P. 200–204.
82. Socha D. S., DeSouza S. I., Flagg A. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*— 2020 — Vol. 87, N3.— P. 153–164.
83. Aslinia F., Mazza J. J., Yale S. H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis // *Clin. Med. Res.*— 2006.— Vol. № 3.— P. 236–241.
84. Steensma D. P. Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors // *Curr. Hematol. Malig. Rep.*— 2012.— Vol. 7, N4.— P. 310–320.
85. Savage D. G., Ogundipe A., Allen R. H. et al. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis // *Am. J. Med. Sci.*— 2000.— Vol. 319.— P. 343–352.
86. Seppä K., Heinilä K., Sillanaukee P., Saarni M. Evaluation of macrocytosis by general practitioners // *J Stud Alcohol.*—1996.— Vol. 57.— P. 97–100.
87. Mahmoud MY, Lugon M, Anderson CC. Unexplained macrocytosis in elderly patient // *Age Ageing.*—1996.— Vol. 25.— P. 310–312.
88. Green R., Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes // *Med. Clin. North Am.*—2017.— Vol. 101, N2.— P. 297–317.
89. Wong C. W. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly: is it worth screening? // *Hong Kong Med. J.* 2015.— Vol. 21, N2.— P. 155–164.
90. Rojas Hernandez C. M., OO TH Advances in mechanisms, diagnosis, and treatment of pernicious anemia // *Discov. Med.*— 2015 — Vol. 104.— P. 159–168.
91. Alpers D. H., Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey // *Biochim.*— 2013 — Vol. 95, N5.— P. 989–994.
92. Лукина Е. А. Цветаева Н. В., Двирнык В. Н. и др. В12-дефицитная анемия. Клинические рекомендации. М., 2020.— 28 с.
93. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*— 2013.— Vol. 10.— P. 529–541.
94. Andrès E., Goichot B., Schlienger J. L. Food-cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B₁₂ deficiency // *Arch Intern Med.*—2000.— Vol. 160.— P. 2061–2062
95. Stover P. J. Vitamin B12 and older adults // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2010.— Vol. 13.— P. 24–27.
96. den Elzen W. P. J., van der Weele G. M., Gussekloo J. et al. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review // *BMC Geriatr.*—2010.—Vol. 10.—P. 42.
97. Oo T. H. Diagnostic difficulties in Pernicious Anemia // *Discov. Med.*— 2019.— Vol. 28.— P. 247–253.
98. Toh B-H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia // *Immunol. Res.*—2017.— Vol. 65.— P. 326–30.
99. Stabler S. P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368, N2.— P. 149–160.
100. Воробьев А. И. Руководство по гематологии, «Ньюдиамед», М, 2005, т. 3, с. 198–210.
101. Лукина Е. А. Цветаева Н. В., Сысоева Е. П. и др. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации. М., 2020.— 27 с.
102. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis // *Am Fam Physician.*— 2009.— Vol. 79.— P. 203–208.
103. Shargian-Alon L., Pazgal I., Raanani P., Rachmilewitz E. Thalassemia major and intermedia in older patients — a single center experience // *Blood.*— 2014.— Vol. 124, N21.— P. 2685. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.2685.2685>
104. Thein S. L., How I treat the older adult with sickle cell disease // *Blood.*— 2018 — Vol. 132, N17.— P. 1750–1760.
105. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia — selected topics // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*— 2009.— N. 1.— P. 80–86.
106. Roth S., Obrecht V., Putetto M. et al. Anemia in the elderly: experience in an acute geriatric unit and recommendations // *Rev Med Intern.*— 2009.— Vol. 30.— S111.
107. Zulfiqar A-A., Pennaforte J-L., Andres E. Autoimmune hemolytic anemia in individuals aged 75 and older: a study of 10 individuals // *J Amer Ger Soc.*— 2016.— Vol. 64, N6.— P. 1372–1374.

108. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia — a practical guide to cope with diagnostic and therapeutic challenge // *Netherlands J. Med.*— 2011.— Vol. 69.— P. 177–184.
109. Jäger U., Barcellini W., Broome C. M. et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting // *Blood Reviews.*— 2020.— Vol. 41.— P. 100648. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019>.
110. Contejean A., Resche-Rigon M., Jérôme Tamburini J. et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia // *Haematologica.*— 2019 — Vol. 104, N2.— P. 256–262.
111. Young N. S., Kaufman D. W. The epidemiology of acquired aplastic anemia // *Haematologica.*— 2008.— P. 93, N4.— P. 489–492.
112. Montane E., Ibanez L., Vidal X., et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study // *Haematologica.*— 2008.— Vol. 93, N4.— P. 518–523.
113. Tichelli A., Rovó A., Marsh J. C. W. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. Chapter 12 — Treatment of Elderly Patients With Aplastic Anemia.— 2017.— P. 141–151.
114. Price E. A., Mehra R., Holmes T. H., Schrier S. L. Anemia in older persons: etiology and evaluation // *Blood Cells Molec. Dis.*—2011.—Vol. 46.—P. 159–165.

Харасова З. М., Варданыан Р. В., Петушкова Л. Ю., Белоусов К. А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**ОСТРЫЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ, РАЗВИВШИЙСЯ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПО ПОВОДУ ДВУХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)**

Kharasova Z. M., Vardanyan R. V., Petushkova L. Y., Belousov K. A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

**ACUTE ERYTHROMYELOSIS THAT DEVELOPED AFTER CHEMORADIOTHERAPY
FOR TWO SOLID TUMORS (DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE)**

Резюме. В описании клинического случая представлено наблюдение редкой формы острого миелобластного лейкоза (эритромиелоза, М-6 вариант, С94.0 по МКБ). Особенностью клинического случая является его развитие у больной после предшествующей лучевой и многокомпонентной химиотерапии по поводу рака левой молочной железы и рака правого яичника. Морфологический атипизм бластных клеток не позволил сразу установить цитоморфологический диагноз острого эритромиелоза. Установление правильного диагноза стало возможным после проведения цитохимического исследования бластов костного мозга, которое выявило яркую PAS-позитивную реакцию в гранулярной форме. Дальнейшее иммунофенотипическое исследование бластных клеток позволило подтвердить их миелоидную направленность в рамках миелодиспластического синдрома. Расширенная панель иммунофенотипических диагностических маркеров, включающих CD71, CD105, позволило подтвердить высокую экспрессию данных антигенов на опухолевых клетках. Это подтвердило миелоидную направленность бластов, а именно эритромиелоз. Учитывая тяжесть клинического состояния, больной, ей был проведен редуцированный курс «7 + 3», в сочетании с заместительной гемотрансфузионной терапией эритроцитарной массой и тромбоконцентратом. В связи с признаками развития эзофагита были назначены антибактериальные и противогрибковые препараты. В связи с повышением уровня трансаминаз, гипербилирубинемией (прямая фракция), снижением общего белка, удлинением протромбинового времени в коагулограмме, для коррекции указанных

Resume. The clinical case description presents an observation of a rare form of acute myeloblastic leukemia (erythromyelosis, M-6 variant, C94.0 according to the ICD). A special feature of the clinical case is its development in a patient after previous radiation and multicomponent chemotherapy for cancer of the left breast and cancer of the right ovary. Morphological atypia of blast cells did not allow to immediately establish a cytomorphological diagnosis of acute erythromyelosis. The correct diagnosis was made possible after a cytochemical study of bone marrow blasts, which revealed a bright RAS-positive reaction in a granular form. Further immunophenotypic study of blast cells allowed us to confirm their myeloid orientation within the framework of myelodysplastic syndrome. An expanded panel of immunophenotypic diagnostic markers, including CD71, CD105, confirmed the high expression of these antigens on tumor cells. This confirmed the myeloid orientation of the blasts, namely erythromyelosis. Taking into account the severity of the patient's clinical condition, she underwent a reduced course of 7 + 3, in combination with replacement blood transfusion therapy with erythrocyte mass and platelet concentrate. In connection with the signs of esophagitis, antibacterial and antifungal drugs were prescribed. Due to an increase in the level of transaminases, hyperbilirubinemia (direct fraction), a decrease in total protein, and an extension of the prothrombin time in the coagulogram, transfusions of freshly frozen plasma were performed to correct these disorders.

Key words. Acute erythromyelosis, cytochemistry, immunophenotype, clinical course.

нарушений проводились трансфузии свежезамороженной плазмы.

Ключевые слова. Острый эритромиелоз, цитохимия, иммунофенотип, клиническое течение.

Введение. Острый эритромиелоз относится к редким формам острого лейкоза, подварианту острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Согласно клиническим рекомендациям по острым миелоидным лейкозам от 2020 г., эритромиелоз рассматривается в разделе МКБ — С94.0 острая эритремия и эритролейкоз, по другому варианту классификации эта форма острого лейкоза обозначается как эритромиелоз [1]. По FAB классификации эритромиелоз относится к М6 — варианту ОМЛ. Для клинической практики важно установить факторы, влияющие на развитие ОМЛ. С высокой вероятностью можно говорить о воздействии внешних факторов, таких как облучение и химиотерапевтическое лечение предшествующих онкологических заболеваний. Как правило, считается, что лучевое воздействие и использование цитотоксических препаратов, таких как ингибиторы топоизомеразы II, а также алкилирующих препаратов приводят к развитию ОМЛ [2]. Это связано с повреждением хромосом кроветворных клеток, подвергшихся облучению или химиотерапевтическому воздействию, что вызывает мутацию генов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток и формированию лейкомиического клона. Это ведет к замещению нормального кроветворения лейкозными клетками, с развитием анемии, тромбоцитопении, нейтропении, что приводит к тяжелым клиническим проявлениям болезни, такими как геморрагический синдром, инфекционные осложнения.

Клинический случай:

Больная И., 42 лет, поступила в отделение клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского 28.01.2021г с жалобами на выраженную слабость, головокружение, одышку, субфебрильную лихорадку.

С января 2021 г начала отмечать вышеперечисленные жалобы, в связи с чем, была госпитализирована в терапевтический стационар по месту жительства, при обследовании в общем анализе крови выявлена анемия, тромбоцитопения, лейкопения (гемоглобин

48 г/л, эритроциты 1,65 млн/мкл, тромбоциты 13 тыс/мкл, лейкоциты 3,5 тыс/мкл). В миелограмме выявлены крупные клетки с базофильной цитоплазмой, которые расценивались как плазматические клетки (52.2 %). Проводилась гемокомпонентная, симптоматическая терапия. Для дообследования и лечения переведена в гематологическое отделение МОНКИ.

Из анамнеза: В 2003 г у пациентки был диагностирован рак левой молочной железы, в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено комбинированное лечение (радикальная резекция левой молочной железы + лучевая терапия 50Гр). Далее пациентка находилась на диспансерном учете у онколога по месту жительства.

В 2018 г. при плановом обследовании по месту жительства, по данным УЗИ выявлена опухоль правого яичника. По результатам гистологического исследования верифицирован рак правого яичника (аденокарцинома), выявлена герминальная мутация BRCA-1. В марте 2018 г. выполнена экстирпация матки с придатками, оментэктомия, тазовая лимфаденэктомия. Пациентке проводилась 1 линия терапии по схеме «Паклитаксел + Карбоплатин», 1 курс каждые 21 день, проведено 6 курсов ПХТ, затем прием Летрозол до 02.2019 г. По данным УЗИ выявлено прогрессирование, метастазы в брюшину, в лимфатические узлы брюшной полости. Переведена на 2-ую линию химиотерапии: «Гемцитабин + Цисплатин». С июля 2019 г. установлена ремиссия заболевания, в связи с чем пациентке рекомендован прием таргетного препарата Олапариб в монорежиме. В декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию. После выздоровления пациентка самостоятельно отменила прием препарата.

При осмотре: Общее состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена анемическим синдромом, геморрагическим синдромом, опухолевой интоксикацией, прогрессирующим течением основного заболевания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Генерализованный геморрагический синдром

(кожа, слизистые). Температура тела 36.5° С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, шумов нет. АД 90/60 мм. рт. ст. Пульс 83 ударов в 1 минуту, ритм правильный. Живот увеличен в объеме, печень и селезенку пропальпировать не представляется возможным. Диурез не снижен. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови от 29.01.2021 г.: гемоглобин 55.7 г/л, эритроциты 2.02 млн/мкл, тромбоциты 1 тыс/мкл, лейкоциты 5.6 тыс/мкл, бласты 1 %, миелоциты 0.5 %, п/я 2.5 %, с/я 75.5 %, базофилы 0.5 %, лимфоциты 14 %, моноциты 6 %, СОЭ 170 мм/ч.

Общий анализ крови от 01.02.2021 г.: гемоглобин 85.4 г/л, эритроциты 2.88 млн/мкл, тромбоциты 10 тыс/мкл, лейкоциты 2.2 тыс/мкл, бласты 1.5 %, миелоциты 0.5 %, п/я 1 %, с/я 72 %, лимфоциты 19 %, моноциты 6 %, СОЭ 40 мм/ч.

Общий анализ крови от 12.02.2021 г.: гемоглобин 101.0 г/л, эритроциты 3.62 млн/мкл, тромбоциты 3 тыс/мкл, лейкоциты 0.9 тыс/мкл, бласты 1 %, с/я 40 %, лимфоциты 54 %, моноциты 5 %, СОЭ 100 мм/ч.

Общий анализ крови от 17.02.2021 г.: гемоглобин 71.7 г/л, эритроциты 2.34 млн/мкл, тромбоциты 2 тыс/мкл, лейкоциты 0.5 тыс/мкл, с/я 21 %, лимфоциты 76 %, моноциты 3 %, СОЭ 170 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 29.01.2021 г.: билирубин общий 22.3 мкмоль/л, билирубин прямой 9.9 мкмоль/л, билирубин не прямой 12.4 мкмоль/л, общий белок 44 г/л, альбумин 26 г/л, мочевины 37.7 ммоль/л, креатинин 140 мкмоль/л, глюкоза 7.2 ммоль/л, калий 4.8 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, кальций общий 2.15 ммоль/л, хлор 110.1 ммоль/л, железо 23.7 мкмоль/л, АЛТ 53 Ед/л, АСТ 38 Ед/л, альфа-амилаза 51 Ед/л, ЛДГ 2176 Ед/л, мочевины 946 мкмоль/л. Биохимический анализ крови от 17.02.2021 г.: билирубин общий 24.3 мкмоль/л, билирубин прямой 7.9 мкмоль/л, билирубин не прямой 16.4 мкмоль/л, общий белок 50 г/л, альбумин 31 г/л, мочевины 4.7 ммоль/л, креатинин 52 мкмоль/л, глюкоза 6.2 ммоль/л, калий 2.9 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л, кальций общий 2.10 ммоль/л, хлор 106.1 ммоль/л, железо 6.0 мкмоль/л, АЛТ

10 Ед/л, АСТ 11 Ед/л, щелочная фосфатаза 247 Ед/л, ЛДГ 464 Ед/л, мочевины 194 мкмоль/л.

Коагулограмма от 10.02.2021 г.: АЧТВ 23.8 сек, протромбиновое время 16 сек, протромбиновая активность по Квику 65 %, МНО 1.33, Фибриноген 3.93 г/л.

Общий анализ мочи от 29.01.2021 г.: цвет желтый, прозрачная, относительная плотность 1015, рН 5.00, белок, глюкоза, билирубин, лейкоциты, эритроциты не обнаружены.

В гемограмме при поступлении выявлена анемия, тромбоцитопения, после проведения редуцированного курса полихимиотерапии (ПХТ) наблюдается нейтропения 4 степени, анемия и тромбоцитопения. В настоящее время по данным показателей общего анализа крови сохраняется панцитопения. В биохимическом анализе крови при поступлении выявлена гипопропротеинемия, гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышение уровня креатинина, мочевины и мочевины кислоты. После проведения курса ПХТ отмечена нормализация показателей функции почек, сохраняется гипербилирубинемия, гипопропротеинемия, также в коагулограмме — удлинение протромбинового времени, данные изменения связаны с нарушением функции печени.

Пациентке проведена пункция гребня подвздошной кости, с последующим цитологическим исследованием. По данным цитоморфологического исследования 60.6 % составляют опухолевые клетки (бластные клетки?) средней, небольшой и крупной генерации, с ядрами округлой формы, с нежной структурой хроматина, содержащими в единичных клетках множество разновеликих нуклеол (до семи), в части клеток ядра расположены эксцентрично, цитоплазма клеток базофильная, от небольшой до умеренной, без зернистости, отмечается вакуолизация ядра и цитоплазмы большинства клеток, расположение клеток диффузное (рис. 1). Гранулоцитарный росток 30.8 %, эритрокариоцитарный росток 3 %. В гранулоцитарном ряду — пельгероидность ядер отдельных нейтрофилов. Эритрокариоциты с небольшими признаками диспоэза (кариорексис, мегалобластность ядер отдельных эритрокариоцитов). Мегакариоциты 0–1 в препаратах, имеются единичные тромбоциты.

По данным цитохимического исследования: Миелопероксидаза отрицательная, Гликоген положительный, гликоген диффузный в 1 % клеток, гликоген в 9 % клеток (рис. 2).

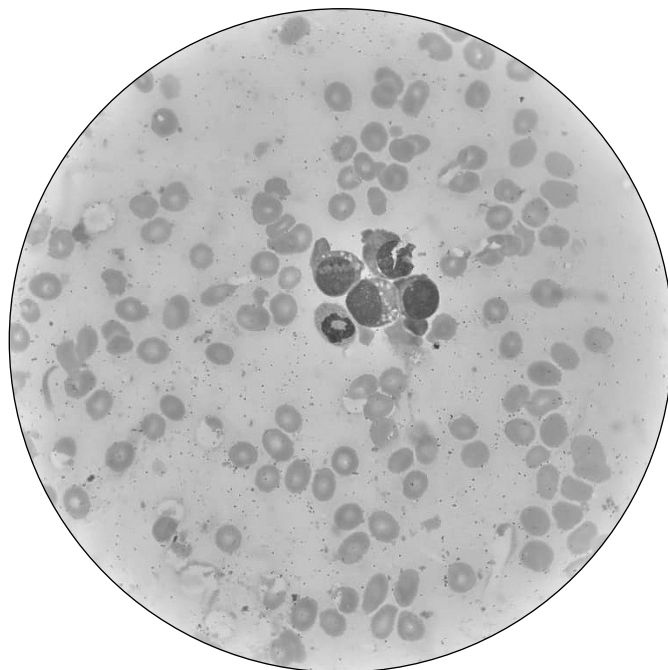


Рисунок 1. Скопление бластных клеток в пунктате костного мозга

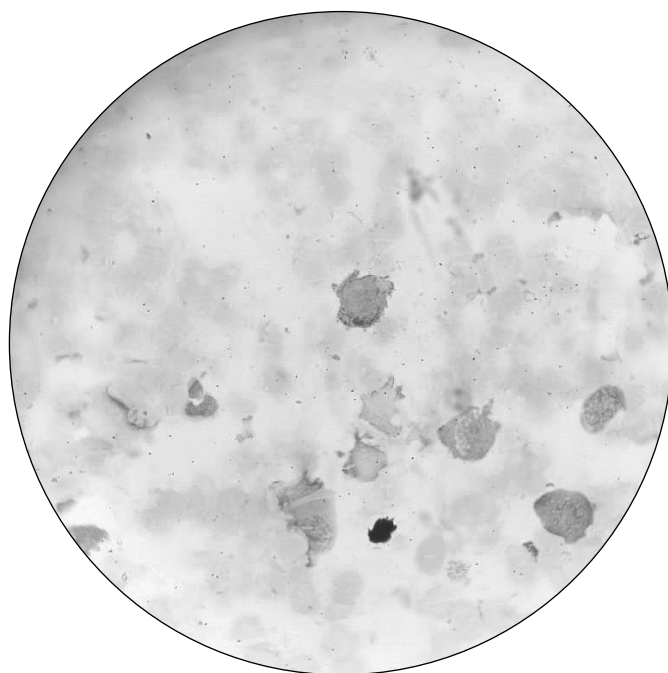


Рисунок 2. Выраженная гранулярная PAS-реакция в бластах костного мозга

При иммунофенотипическом исследовании клеток костного мозга: при иммунофенотипировании лимфоцитов имеет место незначительно увеличение популяции В-лимфоцитов с гетерогенной экспрессией CD19. Маркеры на В-лимфопротерацию не выходят за рамки нормальной экспрессии. Четких данных за В-лимфопротеративное заболевание не выявляется. В координатах

SSC/CD45, цитометрически выявляется область клеток с низкой гранулярностью = 25 % от всех ядродержащих клеток. Данная популяция имеет фенотип: CD34-, HLA-DR +, CD13-, CD33 +, CD15 +, CD117 +, CD14-, CD64-, CD4, CD5-, CD19-, что не исключает наличие миелодиспластического синдрома. При отдельном исследовании на множественную миелому, получено 0.65 % плазматических клеток.

При повторном иммунофенотипировании клеток костного мозга фенотип бластной популяции представлен: CD45+, CD117+, CD38+, CD33+, CD36+, CD71+, CD105+, CD4+, CD7+. Бластные клетки эритроидной направленности с aberrантной экспрессией CD7. Эритроидный ряд составляет 29% от всех миелокариоцитов.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Печень увеличена в размерах, правая доля толщина 14 см (норма 12 см), косой вертикальный размер 19 см (норма до 15 см), левая доля толщина 6.2 см (норма до 6 см), контуры ровные, четкие, эхогенность средняя, структура умеренно неоднородная, очаговых образований достоверно не определяется. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена не расширена. Селезенка увеличена в размерах 16.7 x 5.6 x 13 см обычной формы, средней эхогенности, однородной структуры. Увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости и забрюшинном пространстве не обнаружено. В брюшной полости лоцируется свободная жидкость: под правой долей печени толщиной до 0.7 см, над селезенкой до 0.6 см, по медиальному краю селезенки толщиной до 0.3 см, в правом латеральном канале до 4.1 см, в левом латеральном канале до 7 см, в малом тазу до 11 см. Обращает на себя внимание наличие жидкости в плевральных полостях, справа толщиной слоя до 4.2 см (объем не менее 800 мл), слева толщиной до 3.6 см (объемом не менее 720 мл). Заключение: УЗИ признаки асцита, увеличения печени, увеличения селезенки, двухстороннего гидроторакса.

Электрокардиограмма от 29.01.2021 г. синусовая тахикардия 97–100 в 1 минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Изменения миокарда левого желудочка. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков.

Эхокардиография от 05.02.2021 г. Камеры сердца не расширены. Глобальная и сегментарная сократимость левого желудочка не нарушены. Диастолическая дисфункция левого желудочка на фоне выраженной тахикардии. Начальные склеротические изменения аортального клапана. Аортальная регургитация легкой степени. Остальные клапаны сердца не изменены, и их функция не нарушена. Асцит. Двусторонний гидроторакс.

Обоснование диагноза: Диагноз установлен на основании жалоб, физикального об-

следования, результатов цитохимического, иммунофенотипического исследования бластных клеток костного мозга.

Пациентке проведен 1 индукционный курс ПХТ по протоколу «7+3»: цитарабин по 200 мг в/в капельно 7 дней, даунорубин 60 мг в/в капельно 1 день, на фоне симптоматической (аллопуринол, омепразол), гемокомпонентной (трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконтрата, свежезамороженной плазмы), антибактериальной, противогрибковой, белково-заместительной терапии.

Заключение. Таким образом, представленное клиническое наблюдение показывает, что были объективные трудности для диагностики острого эритромиелоза (М-6 варианта ОМЛ). Анамнестические данные показали, что у больной имелись предпосылки для развития острого лейкоза. Они заключались в том, что больная получала комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение в 2003 г. по поводу рака молочной железы. В течение 15 лет до 2018 г. признаков рецидива опухолевого процесса не наблюдалось. В 2018 г. диагностирован рак правого яичника, по поводу чего получала химиотерапевтические препараты (Гемцитабин, Цисплатин, Карбоплатин, Паклитаксел, Олапариб — в связи с выявленной мутацией BRCA-1).

Вторая трудность заключалась в том, что с помощью цитоморфологических исследований не удавалось провести дифференциальный диагноз между метастазами опухоли и лейкоемическим процессом. Цитохимическое исследование опухолевых клеток указывало на эритроидную направленность бластов, поскольку выявлена выраженная PAS-реакция (гликоген в гранулярной форме). При первичном иммунофенотипическом исследовании бластов не было получено данных за точную линейную дифференцировку опухолевых клеток. Однако наличие таких маркеров как CD33, CD117, CD45, CD36, CD7, CD38, CD36 позволили исключить метастатический процесс и подтвердить миелоидную направленность опухолевых клеток, соответствующую МДС.

Повторное иммунофенотипическое исследование с включением дополнительных диагностических маркеров более точно показало эритроидную направленность опухолевых клеток на основании экспрессии CD71, CD105.

Особенностью клинического течения была тяжесть гематологических проявлений, что

потребовало постоянных трансфузий эритроцитарной массы и тромбоконцентрата. Классическая полихимиотерапия ОМЛ по программе «7 + 3» была редуцирована в связи с исходной цитопенией.

Сложность введения заключалась так же в том, что были выявлены нарушения функции печени, которые выражались повышением концентрации прямого билирубина и снижением общего белка. При ультразвуковом исследовании печени, было отмечено увеличение ее размеров, что соответствовало биохимическим данным и свидетельствовало о ее патологии [3]. К нарушению функции

печени следует отнести изменения в коагулограмме, которые выражались удлинением протромбинового времени, что потребовало назначения свежезамороженной плазмы для коррекции протромбинового комплекса гемостаза. Больная находится в стабильном тяжелом состоянии на постоянной заместительной терапии компонентами крови, в сочетании с антибактериальной, противогрибковой терапией.

Данное наблюдение представляет интерес для практических врачей-гематологов в связи с трудностью диагностики острого миелобластного лейкоза (эритромиелоза).

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *все авторы*

Сбор и обработка данных: *все авторы*

Предоставление материалов исследования: *все авторы*

Анализ и интерпретация: *все авторы*

Подготовка рукописи: *все авторы*

Окончательное одобрение рукописи: *все авторы*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы. 95 с. Old. oncology-association.ru
2. Goldin L. R., Kristinsson S. Y., Liang S. X., et al. Familiar aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. // J Clin Oncol. — 2011. — Vol. 30. — P. 179–183
3. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. — Санкт-Петербург: Издательство «KN». — 1997. — 176 с.

Шилова Е. Р.

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

**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ
ВЧЕРА И СЕГОДНЯ — ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ)**

Shilova E. R.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia, Saint-Petersburg

**PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA
YESTERDAY AND TODAY — PROBLEMS AND SOLUTIONS**

Резюме. В последние десятилетия большое внимание уделяется орфанным заболеваниям, в понимании механизмов патогенеза которых достигнут значительный прогресс и для которых появились новые эффективные методы терапии. Одно из таких заболеваний — пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). В работе рассматриваются вопросы исторических изменений в понимании характера данной патологии, современный взгляд на проблему ПНГ и перспективы дальнейшего совершенствования средств терапии этого прогрессирующего и угрожающего жизни заболевания.

Ключевые слова. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), таргетная терапия.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание, приобретенная форма гемолитической анемии из группы редких (орфанных) болезней. В основе развития заболевания лежит соматическая мутация гена фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), кодирующего синтез GPI (гликозил-фосфатидил-инозитольных) протеинов в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Результатом мутации является формирование и экспансия одного или нескольких ПНГ-клонов со сниженным числом или полным отсутствием мембранных гликозил-фосфатидил-инозитольных якорных белков (GPI-протеинов). Поскольку GPI-якорные протеины обеспечивают фиксацию защитных белков на поверхности клеток, мембранные дефекты в виде сниженной их экспрессии приводит к повышенной чувствительности клеток клона к воздействию

Abstract. In recent decades, great attention was paid to the problem of orphan diseases. Significant progress has been made in understanding their pathogenesis, new effective methods of therapy have appeared. One of these diseases is paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The paper discusses historical changes in the understanding of the nature of this pathology, a modern view of the problem of PNG and the prospects for further improvement of the therapy of this progressive and life-threatening disease.

Key words. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), targeted therapy.

активированного комплемента. Наиболее значимыми якорными белками являются CD59 (Protectin; MACinhibitor), который формирует защитный барьер эритроцитов от лизиса при активации системы комплемента и предотвращает образование мембрано-атакующего комплекса (МАК) и CD55 (DAF — decay-accelerating factor), предотвращающий формирование конвертаз C3, что тормозит каскад реакций комплемента.

Характерным клиническим проявлением при значительном ПНГ-клоне (обычно более 10 % от общего числа клеток крови) является хронический внутрисосудистый гемолиз, приводящий при его высокой активности к развитию анемии, повышенной склонности к тромбозам и ряду органных нарушений. Для ПНГ типичны также проявления костномозговой недостаточности той или иной степени, а в ряде случаев ассоциация с апла-

стической анемией (АА), реже — миелодиспластическим синдромом (МДС) и другими гематологическими заболеваниями с костномозговой недостаточностью, в связи с чем современная классификация наряду с классической гемолитической ПНГ предусматривает и ассоциированные варианты заболевания: АА/ПНГ, МДС/ПНГ.

Болезнь относится к группе хронически прогрессирующих, угрожающих жизни заболеваний. Для естественного ее течения характерна высокая степень инвалидизации пациентов в связи с развивающимися осложнениями, а медиана выживаемости больных ПНГ с клинически значимым гемолизом составляет 10–12 лет от момента установления диагноза. Диагностика же и в настоящее время нередко затягивается на многие годы с вовлечением специалистов различного профиля, поскольку клинические маски данной патологии могут быть весьма разнообразны. Так, исследование А. Д. Кулагина с соавторами, посвященное сложностям диагностики и опубликованное в 2017 году, показало, что частота первичных ошибочных диагнозов у больных классической ПНГ может достигать почти до 80 %.

Считается, что первые описания ПНГ у пациентов с периодическими эпизодами выделения черной мочи и абдоминальными болями были сделаны шотландским врачом Стюартом (Stewart C.) в 1794 году и английским — Гуллом (Gull W.) в 1832 году. Более подробное описание данной патологии с предположением о наличии внутреннего дефекта эритроцитов, принадлежит Штрюбингу (Strübing P.) и относится к 1882 году. По мере накопления клинических данных и появления новых публикаций заболевание стало рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма, разновидность приобретенной гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом, особенностью которой является появление темной мочи преимущественно в утреннее время. Последнее послужило причиной названия «пароксизмальная ночная гемоглобинурия». Другим названием — «болезнь Маркиафава-Микели» — заболевание обязано итальянским ученым (Marchiafava E., 1911; Micheli F., 1931), утвердившим представление об описываемой патологии, как о новом заболевании. С точки зрения современности название «слабо отражает суть болезни, поскольку было дано за-

долго до изучения его этиологии, патогенеза и даже получения полных представлений о клинической картине» (Кулагин А. Д. «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании, Клиническая онкогематология, 2019).

В то же время, в первой половине XX века активно изучалась роль нового компонента системы иммунитета — комплемента. Так, бельгийским иммунологом и бактериологом Борде (Bordet, J.), лауреатом Нобелевской премии, по физиологии и медицине в 1919 году, были определены и описаны основы иммунных реакций, выяснена роль комплемента в реакции иммунитета. Эти знания позволили глубже понять характер дефекта эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели.

В классическом руководстве по клинической гематологии выдающихся отечественных ученых-гематологов И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева издания 1962 г. ПНГ характеризуется, как «...особая форма приобретенной гемолитической анемии, при которой наблюдается постоянное выделение почками кровяного пигмента — гемосидерина, а временами и свободного гемоглобина...». И далее: «Основным патогенетическим фактором болезни Маркиафава является внутрисосудистый гемолиз. Причина этого гемолиза остаётся неясной». Тем не менее, в руководстве приводятся данные по перекрестным трансфузиям эритроцитов, наблюдениям Дэси (Dacie J. V.) и Моллисона (Mollison P. L.), Кросби (Crosby W. H.) и других исследователей, позволяющие говорить о ПНГ, как о приобретенной эритроцитопатии с повышенной чувствительностью красных клеток крови к гемолитическим факторам из свежей плазмы человека, связанных с системой комплемента.

На протяжении XX века был сделан ряд открытий, касающихся системы комплемента и ее связи с развитием ПНГ, появилась теория соматической мутации стволовых кроветворных клеток при данном заболевании и было выявлено нарушение общего механизма фиксации белков к мембранам клеток вследствие дефекта ранних этапов синтеза GPI якорных белков. Для диагностики заболевания был предложен тест Хема (Т. Н. Ham), основанный на лизисе эритроцитов вследствие повышенной чувствительности к комплементу в условиях его активации. Все это, а также развитие новых технологий, позволило по-новому

взглянуть на само заболевание, разработать новые высокотехнологичные методы диагностики и создать эффективное средство патогенетической терапии.

На сегодняшний день знание особенностей этиологии и патогенеза позволяет отнести ПНГ не только к группе приобретенных гемолитических анемий, но также к приобретенной патологии гемопоэтических стволовых клеток (stem cell disorder) и заболеваниям, связанным с неконтролируемой активацией комплемента. Показано, что пароксизмальное течение с гемолитическими кризами не всегда сопутствует заболеванию и хронический гемолиз имеется даже в отсутствии симптомов, а более половины пациентов в дебюте заболевания не имеют значимой гемоглобинурии.

Понятны многие аспекты естественного развития ПНГ. Определены патогенетические механизмы таких осложнений, обусловленных внутрисосудистым гемолизом и снижением концентрации оксида азота в тканях, как хроническая болезнь почек, легочная гипертензия, дисфагия и болевой синдром. Многочисленными исследованиями показано, что ПНГ является одним из наиболее опасных протромботических состояний, а тромбозы при данном заболевании обусловлены сложным патофизиологическим механизмом, включающим наряду с гемолизом также повышенную активацию тромбоцитов, повреждение эндотелия, нарушение фибринолиза, вазоконстрикцию. Тромботические события наблюдаются у 29–44 % больных и 40–67 % случаев летального исхода при тяжелом течении ПНГ обусловлены тромбозами различной локализации, причём обычная антикоагулянтная терапия не предотвращает тромбозы у больных ПНГ.

Отмечена важность ранней диагностики и адекватного лечения для предотвращения тяжелых осложнений. Выявлены группы пациентов, подлежащих тестированию на ПНГ-клон и ряд иммунологических лабораторий, получивших сертификаты международного образца, в том числе на территории РФ, выполняют исследования на ПНГ согласно стандартным протоколам ICCS (международного общества клинической цитометрии).

Фенотипической характеристикой ПНГ-клеток является дефицит белков, которым необходим GPI-якорь для прикрепления к клеточной мембране и диагностическим

методом для определения клеток с дефицитом GPI-связанных белков является проточная цитометрия. Поскольку в основе формирования ПНГ-клона лежат изменения на уровне ГСК, нарушенная экспрессия якорных протеинов может быть обнаружена на различных типах клеток, однако стандартом диагностики является обнаружение ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии с использованием скрининговой панели, включающей маркеры CD55 и CD59 (для ретикулоцитов и эритроцитов), CD24/FLAER (для гранулоцитов), CD14/FLAER (для моноцитов). Общий размер клона оценивается по популяциям лейкоцитов, поскольку содержание эритроцитов с ПНГ-фенотипом может колебаться в широких пределах в зависимости от интенсивности гемолиза или проводимых заместительных гемотрансфузий. В популяции эритроцитов определяют 3 типа клеток с различной степенью снижения экспрессии якорных белков: от I типа с нормальной экспрессией до III с полной их потерей.

Как индикатор активности гемолиза и основной фактор прогноза и критерий необходимости назначения таргетной терапии используется такой показатель, как уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, поскольку ЛДГ напрямую коррелирует с уровнем свободного гемоглобина, а повышение ЛДГ ≥ 1.5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) при постановке диагноза почти в 5 раз увеличивает риск смертности у больных ПНГ. Показано также, что пороговое значение ЛДГ $> 1,5$ ВГН — наиболее чувствительный предиктор тромбозов.

Терапевтическая тактика при ПНГ может варьировать от наблюдения и поддерживающего лечения до современной патогенетической терапии и аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) при сочетании ПНГ с тяжелой аплазией костного мозга.

Долгие годы лечение ПНГ сводилось к симптоматической поддерживающей терапии. Компенсировать анемию позволяли трансфузии эритроцит-содержащих компонентов и дополнительное назначение препаратов железа и фолатов. При развитии гемолитических кризов проводилась инфузионная дезинтоксикационная терапия, а в некоторых случаях применялись методы экстракорпоральной детоксикации, вплоть до гемодиализа при острой почечной недостаточности.

Делались попытки лечения ПНГ кортикостероидными гормонами и андрогенами, циклоспорином, назначением антикоагулянтов для профилактики тромботических событий. Однако эффект от такой терапии оказался сомнительным, а дополнительные осложнения вполне вероятными. Основной же проблемой оставался тот факт, что традиционные средства поддерживающей терапии, как показали многочисленные исследования, существенно не влияют на течение заболевания и не предотвращают тяжёлые жизнеугрожающие осложнения. Комплексная поддерживающая терапия при гемолитической ПНГ облегчает состояние пациентов и позволяет поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне, но не улучшает прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента.

Течение и прогноз ПНГ кардинально изменились после появления таргетной терапии с использованием Экулизумаба — моноклонального антитела, блокирующего образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента, хотя назначение такой терапии лимитировано высокой ее стоимостью с учётом того, что лечение может являться пожизненным.

Первый препарат под названием Солирис® (Алексион) зарегистрирован в Евросоюзе в 2007 году и в 2011 году — в России. В марте 2019 года после соответствующих клинических исследований зарегистрирован отечественный биоаналог экулизумаба Элизария® (АО ГЕНЕРИУМ), имеющий аналогичную эффективность и схожие фармакокинетические и фармакодинамические свойства, применение которого позволяет уменьшить расходы на терапию примерно на 25 %. Благодаря эффективному купированию комплемент-зависимого гемолиза указанные препараты способствуют значительному уменьшению частоты жизнеугрожающего тромбоза, поражения почек и легочной гипертензии, а также значительному улучшению качества жизни. Появились возможности благополучного вынашивания беременности у пациенток с ПНГ при том, что беременность является состоянием, значительно активирующим систему комплемента и дополнительным самостоятельным показанием для назначения Экулизумаба.

Условием для назначения Экулизумаба является обязательная вакцинация против менингококка до начала применения препара-

та, а также ревакцинацию в плановые сроки.

В настоящее время накоплен опыт долгосрочного безопасного использования таргетной терапии у больных ПНГ. Стандартная схема терапии Экулизумабом обеспечивает удовлетворительный контроль комплемент-опосредованного гемолиза у большинства больных. Отмечено, что эффект лечения не теряется с течением времени, а в отношении тромботических событий наблюдается устойчивое снижение их количества во время длительной терапии. В последние годы большое внимание уделяется оценке полноты ответа на таргетную терапию. Основным параметром успешности проводимого лечения является снижение уровня ЛДГ менее 1,5 ВГН. Возможна различная эффективность терапии за счёт генетически обусловленных индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата у части больных, что приводит к явлениями так называемого «прорывного гемолиза» при лечении по стандартным программам. Для таких пациентов рассматриваются схемы введения с сокращением интервалов или повышением разовой дозы Экулизумаба.

Субоптимальный ответ с сохранением анемии и потребностью в гемотрансфузиях у части пациентов (до 1/3 по данным различных авторов) может быть обусловлен костномозговой недостаточностью, особенно при ассоциированных с АА вариантах заболевания или С3-опосредованным экстраваскулярным гемолизом. Встречаются пациенты с ПНГ, преимущественно азиатского происхождения, резистентные к лечению Экулизумабом, что связывают с полиморфизмом гена, кодирующего белок C5.

В случае сочетания АА и гемолитической ПНГ тактика лечения может быть комбинированной и направленной как на лечение аплазии с использованием стандартных методов, так и на коррекцию патологических проявлений, обусловленных ПНГ, включая использование таргетной терапии в случаях тяжёлого клинически значимого гемолиза. В последние годы появляются публикации, сообщающие об успешном и безопасном применении сочетанной иммуносупрессивной терапии больных АА/ПНГ антитимоцитарным глобулином, циклоспорином и Экулизумабом. Показания к проведению трансплантации костного мозга при сочетанных вариантах заболевания определяются тяжестью АА, т.е., общеприня-

тыми стандартными показаниями к трансплантации при тяжёлой АА.

Основные вопросы, связанные с классификацией, диагностическими критериями, показаниями для скрининга на ПНГ, принципами терапии, идентификации прорывного гемолиза и методам его коррекции приведены в Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ, впервые опубликованных в 2014 г.

Продолжается работа по дальнейшему изучению отдельных механизмов патогенеза ПНГ, разработке более совершенных методов лечения. В частности, для пациентов с прорывным гемолизом рассматривается возможность комбинации Экулизумаба и коверсина, которые связываются с различными эпитопами С5 или использования ингибитора С5 длительного действия, вызывающего более стабильную ингибицию — Равулизумаба.

Ожидается выход в клиническую практику таргетных препаратов для подкож-

ного применения. Для решения проблемы резистентности к Экулизумабу ведется разработка ингибиторов комплемента нового поколения, новых моноклональных антител, связывающихся с другими сайтами, пептидных ингибиторов, подавляющих активность Н, В, D и других факторов комплемента. Среди перспективных направлений можно отметить создание ингибиторов проксимальных этапов активации комплемента, в частности — циклического пептидного ингибитора С3 (APL-2), представляющего собой пегилированный аналог компстатина.

Дальнейший прогресс в понимании особенностей заболевания, обеспечение всех нуждающихся современными средствами эффективного лечения и появление новых возможностей патогенетической терапии позволят не только значительно улучшить выживаемость больных ПНГ, но и улучшить качество жизни всех пациентов, страдающих данным заболеванием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулагин А. Д., Климова О. У., Добронравов А. В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. // Клиническая онкогематология. — 2017. — Т. 10, № 3. — С. 333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
2. Кулагин А. Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании // Клиническая онкогематология. — 2019. — Т. 12, № 1. — С. 4–20
3. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. — 2014. — Т. 9. — № 2. — С. 20–28. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
4. Новичкова Г. А., Петрова У. Н., Калинина И. И., Масчан А. А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы) // Доктор Ру. Гематология. — 2016. — № 5. — С. 15–20.
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Актуальные клинические наблюдения редкого заболевания / Под ред. А. Д. Кулагина, Б. В. Афанасьева. — М.: Практическая медицина, 2017. — 136 с.
6. Шилова Е. Р. Клиническое значение ПНГ-клона. Принципы ведения больных // Вестник гематологии. — 2018. — № 1. — С. 28–32.
7. Шилова Е. Р., Глазанова Т. В., Чубукина Ж. В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения // Клиническая онкогематология. — 2019. — Т. 12, № 4. — С. 319–328. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12.
8. Kelly R. J., Hill A., Arnold L. M., et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival // Blood. — 2011. — Vol. 117, N25. — P. 6786–6792.
9. Brodsky R. A. A complementary new drug for PNH // Blood. — 2020. — Vol. 135, N12. — P. 884–885. doi: 10.1182/BLOOD.2020004959.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования

Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *Шилова Е. Р.*

Сбор и обработка данных: *Шилова Е. Р.*

Предоставление материалов исследования: *Шилова Е. Р.*

Анализ и интерпретация: *Шилова Е. Р.*

Подготовка рукописи: *Шилова Е. Р.*

Окончательное одобрение рукописи: *Шилова Е. Р.*

**ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ
В ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ
И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»
В 2021 ГОДУ**

№	Вид мероприятия	Наименование мероприятия	Дата и место проведения (количество дней), организация ответственная за проведение (почтовый адрес, телефон, e-mail)	Количество участников (всего/в том числе иногородних)
1	Конференция	VI Всероссийская научно-практической конференция с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы — от диагностики к терапии»	28-29 мая, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (2 дня) ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, e-mail: bloodscience@mail.ru)	180/110
2	Конференция	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы иммуногенетики в трансплантации органов, тканей и гемопоэтических стволовых клеток»	17-18 июня, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (2 дня) ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, e-mail: bloodscience@mail.ru)	130/100
3	Конференция	II научно-практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»	18-19 ноября, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (2 дня) ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, e-mail: bloodscience@mail.ru)	120/75

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) список литературы.

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 (Пример: *Шилова Е. Р., Бессмельцев С....*); 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа (**вся перечисленная информация должна быть представлена 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, включая таблицы и рисунки, 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 помещаются **ключевые слова** (от 3 до 6 слов **на русском и английском языках**). **Необходима одинаковая структура резюме** на русском и английском, т.е. введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение.

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.

Перед списком литературы необходимо разместить следующие рубрики

Конфликты интересов:

Источник финансирования:

Вклад авторов

Концепция и дизайн:

Сбор и обработка данных:

Предоставление материалов исследования:

Анализ и интерпретация:

Подготовка рукописи:

Окончательное одобрение рукописи:

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

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СТАТЬИ

*Семенова Н. Ю.¹, Чубарь А. В.², Енукашвили Н. И.^{2,3}, Кострома И. И.¹, Жернякова А. А.¹,
Артюхина З. Е.¹, Ругаль В. И.¹, Иволгин Д. А.^{3,4}, Грицаев С. В.¹,
Чечеткин А. В.¹, Бессмельцев С. С.¹*

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

² ФГБУН Институт цитологии РАН

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ

⁴ ООО «Покровский банк стволовых клеток»

ПЕРЕСТРОЙКА КЛЮЧЕВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СТРОМАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

*Semenova N. Yu.¹, Chubar A. V.², Enuakashvili N. I.^{2,3}, Kostroma I. I.¹, Zhernyakova A. A.¹,
Artyukhina Z. E.¹, Rugal V. I.¹, Ivolgin D. A.^{3,4}, Gritsaev S. V.¹, Chechetkin A. V.¹, Bessmeltsev S. S.¹*

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia

² Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

⁴ Pokrovsky Stem Cell Bank, LLC

RECONSTRUCTION OF KEY ELEMENTS OF THE STROMAL MICROENVIRONMENT OF THE BONE MARROW IN MULTIPLE MYELOMA

Резюме. ...

Ключевые слова. ...

Abstract. ...

Key words. ...

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

ООО фирма «Технология-Стандарт»

Вклад авторов

Концепция и дизайн: *Момот А. П., Николаева М. Г.*

Сбор и обработка данных: *Николаева М. Г.*

Представление материалов исследования: *Николаева М. Г.*

Анализ и интерпретация: *Николаева М. Г., Момот А. П.*

Подготовка рукописи: *Николаева М. Г.*

Окончательное одобрение рукописи: *Момот А. П.*

Список литературы (пример)

1. Xu S., De Veirman K., De Becker A. et al. Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutic tool or target? // *Leukemia*. — 2018. — Vol. 32, No. 7. — P. 1500–1514.
2. Покровская О. С., Менделеева Л. П., Капланская И. Б., Грибанова Е. О., Варламова Е. Ю., Обухова Т. Н., Гемджян Э. Г., Савченко В. Г. Ангиогенез в костном мозге больных множественной миеломой на различных этапах высокодозной химиотерапии // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2010. — Т. 3, № 4. — С. 347–353.
3. ...

Редколлегия оставляет за собой право

сокращать и редактировать статьи.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами,

не принимаются и авторам не возвращаются.