

ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XIX №1 2023

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XIX № 1 2023

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2023

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. Глазанова (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;

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)

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;

Е. Н. Паровичникова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

Е. Р. Шилова, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

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

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

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 *М.В. Келер*

Компьютерная верстка *М.В. Келер*

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 05.03.2023 г. Дата выхода 06.03.2023 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 585.

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

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.



СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бессмельцев С.С.

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В., Чукурина Ю.Ю., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Захаров С.Г., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Марьина С.А., Зулкарнаев А.Б., Варданян Р.В., Мадзяра О.П., Когарко И.Н., Когарко Б.С.
КОРРЕЛЯЦИИ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ С БИОХИМИЧЕСКИМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ23

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Бабаханова Н.Н., Ибрагимова С.З., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЛИНАТУМОМАБ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ (клинический случай)29

Черноусов И.М., Клеина И.В., Новосельцева Л.Г., Филиппович Т.В., Смирнов Р.Н., Алексеев С.А., Троян В.Н., Рукавицын О.А.

БЛАСТНАЯ ПЛАЗМОЦИТОИДНАЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕОПЛАЗИЯ – ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)32

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Белик Л.А., Енукашвили Н.И., Семенова Н.Ю., Мартынкевич И.С.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ37

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Романенко Н.А., Шилова Е.Р.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ НЕИММУННОГО ГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 349

Бессмельцев С.С.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ: ИСТОРИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ (ЛЕКЦИЯ).....64

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bessmeltsev S.S.

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA4

ORIGINAL ARTICLES

Golenkov A.K., Mitina T.A., Klinushkina E.F., Kataeva E.V., Chuksina Yu.Yu., Chernykh Yu.B., Trifonova E.V., Zakharov S.G., Vysotskaya L.L., Belousov K.A., Maryina S.A., Zulkarnaev A.B., Vardanyan R.V., Madzyara O.P., Kogarko I.N., Kogarko B.S.
CORRELATION OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS WITH BIOCHEMICAL AND IMMUNOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA23

CLINICAL OBSERVATION

Babakhanova N.N., Ibragimova S.Z., Matkarimova D.S., Boboev K.T.

EXPERIENCE WITH THE USE OF BLINATUMOMAB IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN (CLINICAL CASE)29

Chernousov I.M., Kleina I.V., Novoseltseva L.G., Filippovich T.V., Smirnov R.N., Alekseev S.A., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A.

BLASTIC PLASMACYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASIA – DIAGNOSIS AND RESULTS OF THE FIRST AND SECOND STAGES OF TREATMENT (CLINICAL OBSERVATION).....32

LITERATURE REVIEW

Belik L.A., Enuakashvili N.I., Semenova N.Yu., Martynkevich I.S.

WNT SIGNALING PATHWAY IN MULTIPLE MYELOMA.....37

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Romanenko N.A., Shilova E.R.

ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA MEMBRANOPATHY OF NON-IMMUNE ORIGIN (LECTURE) PART 349

Bessmeltsev S.S.

MALIGNANT LYMPHOMAS: HISTORY, PREVALENCE, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS (LECTURE).....64

Бессмельцев С.С.

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

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Резюме

Множественная миелома (ММ) – это гетерогенное заболевание, определяемое клональной пролиферацией плазматических клеток, гематологическая опухоль, которая составляет 1,0-1,8% среди всех видов онкологических заболеваний. В последние десятилетия в результате широкого применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) и новых, весьма эффективных лекарственных средств, существенно улучшились показатели выживаемости пациентов с множественной миеломой. Для пациентов <70 лет без сопутствующих заболеваний рекомендуется проводить индукционную терапию с последующей высокодозной терапией и АутоТГСК. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не является методом излечения ММ, но существенно продлевает общую выживаемость. Смертность, связанная с АутоТГСК, составляет 1-2%. На современном этапе алгоритм лечения пациентов с

впервые выявленной ММ включает индукционную терапию, режимы, используемые для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь, режим кондиционирования, выполнение АутоТГСК, консолидирующие циклы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающая терапия до прогрессирования.

Целью настоящего обзора является представление результатов основных клинических исследований, оценивающих эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при впервые диагностированной/выявленной ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб, леналидомид, моноклональные антитела, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полный ответ, общая выживаемость.

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous disease defined by clonal proliferation of plasma cells, a hematological tumor that accounts for 1.0-1.8% of all types of cancer. Over the last decades, survival rates for patients with multiple myeloma markedly increased mainly due to the use of autologous stem cell transplantation (Auto-HSCT) and new highly efficacious rescue therapies. For patients <70 years without concomitant diseases, it is recommended to carry out induction therapy followed by high-dose therapy and Auto-HSCT. Mortality associated with Auto-HSCT is 1-2%. Auto-HSCT is not a method of treating MM, but significantly prolongs overall survival. At the present stage, the algorithm for treating patients with newly

diagnosed multiple myeloma includes induction therapy, regimens used to mobilize hematopoietic stem cells from bone marrow into peripheral blood, conditioning mode, performing autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidating cycles followed by maintenance therapy, or only maintenance therapy until progression.

The purpose of this review is to present the results of the main clinical studies evaluating the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed MM.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib, lenalidomide, monoclonal antibodies, autologous stem cell transplantation, complete response, overall survival

Множественная миелома (ММ) – гематологическая опухоль, характеризующаяся клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге. Заболевание редко встречается у людей моложе 30 лет, средний возраст на момент

постановки диагноза примерно 67- 70 лет; однако 37% пациентов с диагнозом ММ моложе 65 лет. По разным оценкам, ММ составляет 1,0-1,8% среди всех видов онкологических заболеваний и 10-18% - гематологических злокачественных новообразова-

ний [1,2,3]. Причем ежегодная заболеваемость ММ в мире неуклонно растет, в Европе она колеблется от 5,3 до 6,5 случаев на 100 000 человек в год, а в США, по данным регистра эпиднадзора и эпидемиологии, составляет 7,1 на 100 000 человек, но среди афроамериканцев достигает 10,2 случаев на 100 тыс. в год [3,4]. В России заболеваемость ММ – 2,78 на 100 тыс. населения [5].

Как известно, опухолевые плазматические клетки обладают крайне низкой скоростью пролиферации и не способны поддерживать свою популяцию *ex vivo*, что объясняется возникновением первичных онкогенных событий на этапе герминативного центра и высокой зависимостью клональных плазматических клеток от микроокружения [6]. В патогенезе множественной миеломы можно выделить два основных первичных онкогенных события: гипердиплоидия и транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В меньшем проценте случаев первичным механизмом может быть комбинация гипердиплоидии и транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, моносомия 14 хромосомы и другие редкие цитогенетические аномалии. Оба механизма различными путями осуществляют гиперэкспрессию генов одного из циклинов D1, D2 или D3. Вторичными онкогенными событиями могут являться дополнительные транслокации генов IgH, Igk, IgL, тус, делеция 13q, моносомия 13 хромосомы, дупликация длинного плеча 1 хромосомы, делеции 1p, 6q, 8p, 12p, 14q, 16q, 17p, 20p.

Течение ММ характеризуется серией ремиссий и рецидивов, с развитием в итоге рефрактерного рецидива, то есть заболевание на сегодняшний день остается неизлечимым. Однако с введением в практику новых лекарственных препаратов (ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие агенты, моноклональные антитела), подходы к лечению ММ претерпели существенные изменения, что привело к увеличению медианы общей выживаемости с 2-х до 8-10 лет, а показатель 5-летней выживаемости достиг 56% [7-10]. Но не менее важная причина успехов – включение в алгоритм лечения больных ММ этапа высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) [1,10].

Целью настоящего обзора является представление результатов основных клинических исследований, оценивающих эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при впервые диагностированной/выявленной ММ (ВДММ).

Согласно рекомендациям EHA-ESMO-21, NCCN-21 и NCCN-22, АутоТГСК является стандартной терапевтической опцией для пациентов с ВДММ в возрасте до 70 лет, без сопутствующих заболеваний [10-14]. В качестве индукционной терапии перед АутоТГСК рекомендуются 2 режима: DaraVTD (даратумаб / бортезомиб / талидомид / дексаметазон)

или VRd (бортезомиб / леналидомид / дексаметазон). При невозможности использования одного из этих режимов, можно ограничиться двумя другими – VTD (бортезомиб / талидомид / дексаметазон) или VCD (бортезомиб / циклофосфамид / дексаметазон), но их эффективность ниже. Как правило, пациенты лечатся примерно 3-4 циклами индукционной терапии перед сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). После сбора ГСК пациенты могут либо получить АутоТГСК, либо продолжить терапию той же схемой, которая использовалась в индукции, откладывая АутоТГСК до первого рецидива. Существует много вариантов первичной терапии, и наиболее распространенные схемы лечения обсуждаются ниже.

Для «молодых пациентов» вопрос об оптимальных стратегиях лечения особенно актуален, с целью улучшения долгосрочных результатов при минимизации воздействия токсичности, связанной с лечением. Между тем, традиционное представление о том, что пациенты старше 65 лет не имеют права на АутоТГСК, больше не уместно, так как ясно, что пожилые пациенты, которые сохранены и не имеют тяжелой сопутствующей патологии, выигрывают от интенсивного лечения [10,15]. Применимые в клинике системы стадирования и стратификации риска основаны главным образом на оценке болезнь-связанных факторов. Все предлагаемые шкалы (Durie-Salmon, ISS, R-ISS, mSMART и другие) нацелены на определение прогноза пациента, на персонализированный подход к лечению. Ясно, что пациенты в возрасте до 70 лет требуют индивидуальной оценки, учитывающей конкретный возраст, сопутствующие заболевания, выносливость, физическую активность и наличие инвалидности (физические или психические нарушения). Поэтому при оценке пригодности к АутоТГСК все большее значение приобретают индексы коморбидности [16,17].

При аутологичной трансплантации реинфузируемые стволовые клетки действуют как поддержка пациента, но не оказывают дополнительного противоопухолевого эффекта. Поэтому АутоТГСК не является методом излечения больных от ММ, но существенно продлевает их общую выживаемость. Смертность, связанная с АутоТГСК, составляет 1-2%. На современном этапе алгоритм лечения пациентов с ВДММ включает индукционную терапию, режимы, используемые для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь, режимы кондиционирования (мелфалан в дозе 200 мг/м², при выраженном нарушении функции почек, но не требующем гемодиализа и больным 65-70 лет, целесообразно снижение дозы до 140 мг/м²), выполнение АутоТГСК, консолидирующие циклы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающая терапия до прогрессирования. Среди режимов мобилизации ГСК можно выделить следующие: гранулоцитарный колониестимулиру-

ющий фактор (Г-КСФ), назначаемый в монорежиме; Г-КСФ совместно с плериксафором; комбинация одного или нескольких химиопрепаратов с Г-КСФ. Наибольшее распространение получили комбинированные режимы мобилизации, в частности, циклофосфамид+Г-КСФ [18,19]. Но применяют и другие цитостатические препараты (например, винорелбин или используют агрессивные схемы химиотерапии).

В настоящее время одним из наиболее перспективных способов повышения мобилизационного потенциала ГСК считается назначение ингибитора CXCR4 плериксафора. Сочетание Г-КСФ с плериксафором предоставляет возможность полностью отказаться от химиопрепаратов в составе режима мобилизации, что снижает цитостатическую нагрузку на кроветворные клетки и клетки гемопоэтической ниши, а кроме того, снижает риск развития вторичных неоплазий. Плериксафор чаще назначается при низком количестве CD34+ клеток, циркулирующих в периферической крови в преаферезном периоде [20]. Установлено, что при введении Г-КСФ в монорежиме, потребность в дополнительном назначении

плериксафора значимо выше у больных ММ, предварительно получивших более 4 циклов леналидомида (отмечено негативное влияние леналидомида на мобилизационный потенциал) по сравнению с меньшим количеством циклов или не получавших леналидомид ($p = 0,01$) [21]. Что касается режима кондиционирования, то следует отметить, что несмотря на приоритет мелфалана, вводимого в дозе 200 мг/м², продолжаются многочисленные попытки усиления предтрансплантационной подготовки (режима кондиционирования) посредством добавления второго препарата, в частности, циклофосфамида, этопозида, бусульфана бендамустина, тиотепы [22,23] или используют препараты, обладающие непосредственным противомиеломным действием – ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб) [24,25]. Хотя некоторые авторы указывают на отсутствии улучшения выживаемости, например, при дополнительном введении бортезомиба по 1 мг/м² [24].

Рекомендуемый алгоритм лечения больных с ВДММ приведен на рисунке 1.

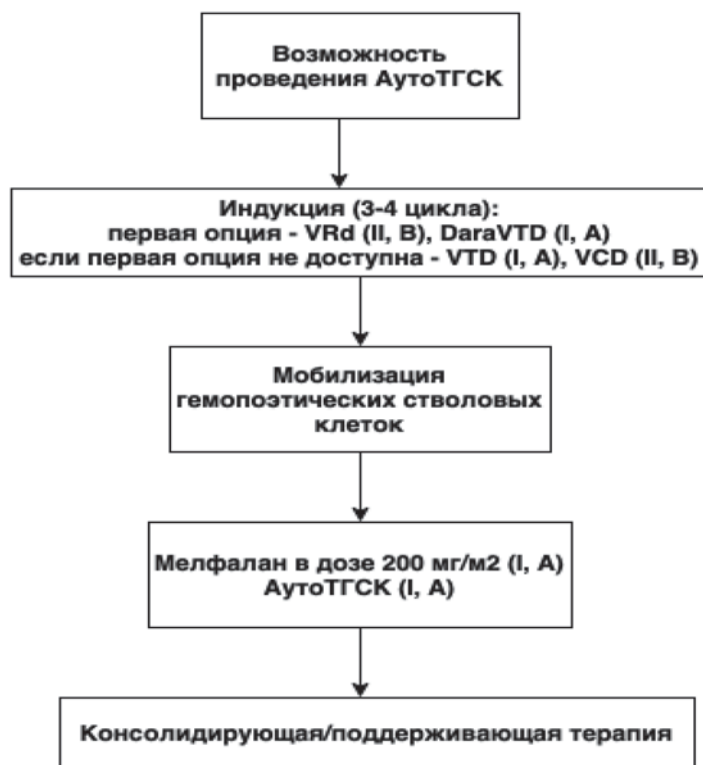


Рис. 1. Алгоритм лечения больных с впервые диагностированной множественной миеломой (EHA-ESMO, 2021)

В 1996 году были сообщены результаты первого рандомизированного исследования, показавшего, что выполнение АутоТГСК приводит к более высоким показателям ответа и увеличивает общую выживаемость и выживаемость без событий по сравнению с таковыми показателями аналогичных пациентов, получавших стандартное лечение [26].

В 2003 году опубликованы результаты второго исследования, сравнивающего ВДХТ со стандартной терапией. В этом исследовании было рандомизировано 407 пациентов с ВДММ, которые были моложе 65 лет, и получали либо стандартную комбинированную химиотерапию, либо высокодозную химиотерапию и АутоТГСК. Установлено, что показатели

полного ответа были выше в группе интенсивной терапии, чем в группе стандартной терапии (44% против 8,0%, $P < 0,001$), но показатели частичного ответа – аналогичными (42% и 40% соответственно; $P = 0,72$). В то же время по сравнению со стандартной терапией интенсивное лечение увеличило медиану выживаемости почти на 1 год (54,1 мес. [95% доверительный интервал – CI колебался от 44,9 до 65,2] по сравнению с 42,3 мес. [95% CI от 33,1 до 51,6]) [27]. Между тем, в 2006 г. Varlogie B. с соавторами сообщили о результатах американского исследования, которое включило 510 пациентов для получения высокодозной терапии с АутоТГСК или стандартной терапией [28]. При периоде наблюдения в 76 месяцев не было найдено различий в частоте ответов, беспрогрессивной (PFS) или общей выживаемости (OS) между двумя группами больных; 7-летняя PFS составила 17% и 16%, а OS – 37% и 42% соответственно. Причина результатов, несоответствующих предыдущему, не ясна, но может быть связана с различиями в конкретных режимах высокодозной терапии и стандартных режимов терапии между исследованиями. Например, исследование Varlogie B. et al. [28] включало полное облучение тела (12 Гр), как часть режима высокодозной химиотерапии. Между тем, еще в 2002 г. были опубликованы заключительные результаты рандомизированного исследования Intergroupe Francophone du Myelome 9502, согласно которым полное облучение существенно уступает высокодозному мелфалану [29].

Превосходство АутоТГСК (при использовании в рамках начальной терапии) над не трансплантирующим подходом подтверждено результатами крупных многоцентровых исследований GIMEMA MM-RV-209 и EMN MM-RV-441. В оба исследования были включены пациенты в возрасте <65 лет, которые получали индукцию по схеме леналидомид+дексаметазон до сбора стволовых клеток, а затем были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе выполняли АутоТГСК, а во 2-й – проводили 6 циклов MPR (мелфалан, преднизолон, леналидомид; исследование GIMEMA) или 6 циклов CRD (циклофосфамид, леналидомид, дексаметазон; исследование EMN). Продемонстрированы очевидные преимущества АутоТГСК как в отношении PFS, так и общей выживаемости. Для убедительности подробнее рассмотрим исследование GIMEMA [30], в котором участвовали 273 пациента. Одна группа больных получила трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, вторая – консолидирующую терапию по схеме MPR после индукции и достижения ответа. В последующем пациенты были разделены на 2 подгруппы, в одной из которых была назначена поддерживающая терапия леналидомидом, в другой – поддерживающая терапия отсутствовала. По результатам исследования, при медиане периода наблюдения 51,2 месяца, как PFS,

так и OS были значительно длительнее в группе пациентов, получивших трансплантацию стволовых клеток, чем схему терапии MPR (медиана PFS (mPFS) составила 43,0 мес. против 22,4 мес. (95% CI= 0,32-0,61; $P < 0,001$); 4-летняя общая выживаемость – 81,6% против 65,3% (95% CI= 0,32-0,93; $P = 0,02$). Но в этом исследовании, безусловно, не последнюю роль сыграла поддерживающая терапия. Так, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно больше в группе больных MM с поддерживающей терапией леналидомидом, чем при его отсутствии (41,9 мес. против 21,6 мес.; 95% CI= 0,33-0,65; $P < 0,001$). Однако 3-летняя общая выживаемость оказалась сходной (88,0% против 79,2%; 95% CI= 0,36-1,15; $P = 0,14$). Авторы заключают, что высокие дозы мелфалана плюс трансплантация стволовых клеток, по сравнению с режимом MPR, значительно увеличили выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость среди пациентов с множественной миеломой в возрасте 65 лет и моложе. В то же время, поддерживающая терапия леналидомидом, по сравнению с отсутствием поддерживающей терапии, продлевает выживаемость без прогрессирования, но не оказывает влияния на общую выживаемость.

В последние годы, в индукционной терапии при ВДММ хорошо зарекомендовал себя триплет VRd (бортезомиб / леналидомид / дексаметазон), что подтверждают результаты многочисленных клинических исследований. Так, в исследовании I/II фазы проспективного исследования, триплет VRd, назначался больным с впервые выявленной MM. Согласно опубликованным результатам, показатель частичного ответа (ЧО) составил 100%, при этом в 74% случаев был достигнут очень хороший частичный ответ (охЧО) или лучше, а в 52% – полный ответ или лучше [31]. Преимущества триплета – бортезомиб / леналидомид / дексаметазон в первичной терапии были отмечены в исследованиях II фазы IFM 2008 и II фазы EVOLUTION [32,33]. В исследовании IFM 2008 [32] 58% пациентов с MM, получивших VRd в качестве индукционной терапии, достигли \geq охЧО. При выполнении в последующем аутоТГСК и консолидирующей терапии наблюдался существенный прирост количества охЧО или выше – до 70% и 87% соответственно.

На сегодняшний день принципиальной целью лечения больных множественной миеломой является достижение устойчивого негативного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) [31,32]. Выполняемая преимущественно в 1 линии терапии, между индукционной и консолидирующей/поддерживающей терапией, АутоТГСК позволяет решить несколько задач. Во-первых, ожидается нарастающее улучшение качества ответа, во-вторых – снижение объема остаточных опухолевых плазматических клеток до минимального уровня, что приводит к улучшению беспрогрессивной и общей

выживаемости [34,35].

В исследовании III фазы IFM 2009 года, проведенном французской группой по изучению миеломы, были выделены больные, которые после 3 индукционных циклов VRd переводились на высокодозный мелфалан с последующей АутоТГСК, усиленной в дальнейшем 2-я консолидирующими циклами VRd (1 группа) и больные, которым после 3 индукционных циклов VRd, не выполняли АутоТГСК, а назначали еще 5 циклов VRd, рассматривая их как консолидирующую терапию (2 группа) [36]. После пациенты обеих групп получали поддерживающую терапию леналидомидом в течение 1 года. По результатам проведенного исследования, у пациентов, получивших АутоТГСК, mPFS составила 50 мес., в то время как у больных – только терапию VRd – 36 мес. ($P < 0,001$). Причем это преимущество наблюдалось во всех анализируемых подгруппах пациентов, включая стадии по шкале R-ISS и высокий цитогенетический риск. Процент пациентов с полным ответом (ПО) был выше в 1 группе больных, чем во второй (59% против 48%, $P=0,03$), как и процент пациентов с МОБ-негативным статусом (79% по сравнению с 65%, $P<0,001$). Правда, общая выживаемость между группами больных не различалась. 4-летняя OS в группе применения VRd + АутоТГСК составила 81%, а в группе применения только VRd — 82% ($HR=1,16$; $95\%CI=0,80-1,68$). Тем не менее, согласно большинству исследований, VRd обеспечивает наилучший профиль соотношения риска и пользы и поэтому рекомендуется ESMO и NCCN в качестве первой лечебной опции [II, B].

Наряду с применением в индукционной терапии VRd, возможно использование другого триплета – VCD (бортезомид, циклофосфамид и дексаметазон), что подтверждено рандомизированным исследованием Европейской группы (EMN02/HO95). 1503 пациента в возрасте ≤ 65 лет получили индукционную терапию 3-4 циклами VCD, после чего была проведена первая рандомизация на 2 подгруппы: больные 1 подгруппы переведены на лечение VMP (бортезомиб / мелфалан / преднизолон; четыре 42-дневных цикла), а пациентам 2 подгруппы выполнена одиночная ($n=208$) или двойная/танDEMная ($n=207$) аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК-1 или АутоТГСК-2). После этого предусмотрена вторая рандомизация: подгруппа пациентов, которым после АутоТГСК-1 провели 2 консолидирующих цикла VRd и подгруппа больных без консолидации. После чего все больные, участвующие в исследовании, переведены на поддерживающую терапию леналидомидом до прогрессирования или непереносимой токсичности. При медиане наблюдения от первой рандомизации, равной 60,3 месяца, mPFS

была гораздо больше у пациентов, получивших АутоТГСК по сравнению с больными, получившими VMP (56,7 против 41,9 мес.; $P = 0,0001$) [37,38]. Обращало на себя внимание преимущество в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом, включая пациентов MM R-ISS II+III стадиями ($HR=0,48$; $95\%CI=0,27-0,86$; $P=0,013$) и высоким цитогенетическим риском ($HR=0,52$; $95\%CI=0,28-0,98$; $P=0,042$). Важно отметить, что в подгруппе больных, получивших 2 консолидирующих цикла VRd после АутоТГСК, при медиане наблюдения 42,1 мес., mPFS составила 58,9 мес., а у больных без консолидации – 45,5 мес. ($HR=0,77$; $95\%CI=0,63-0,95$; $p=0,014$). Причем у 41% больных после консолидации удалось достичь МОБ-негативного (МОБ [-]) статуса.

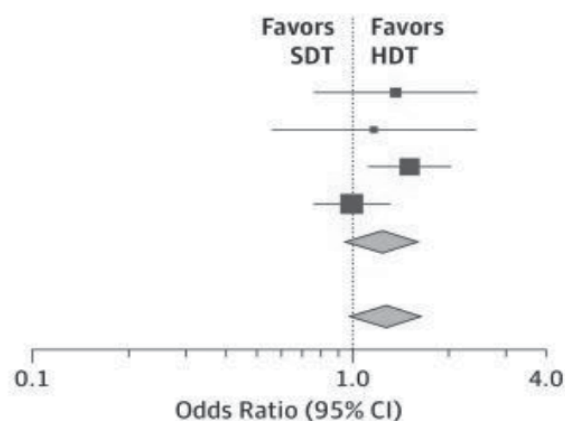
Мета-анализ основных исследований, опубликованный в 2018 г, действительно подтвердил более высокий показатель PFS, среди больных, получивших в качестве первоначального лечения АутоТГСК [39]. В общей сложности в мета-анализ были отобраны результаты 4 клинических исследований (2421 пациент) для однофакторного метаанализа и 5 исследований (3171 пациент) для многофакторного метаанализа.

Как видно из рисунка 2, суммирующее соотношение шансов при верификации полного ответа составило 1,27 ($95\%CI=0,98-1,65$; $P=0,07$) среди пациентов, получавших ВДХТ и АутоТГСК в сравнении со стандартной терапией. Совокупное значение HR для PFS составило 0,55 ($95\%CI=0,41-0,74$; $P < 0,001$) в пользу АутоТГСК, но результаты оказались хуже для общей выживаемости. Возможно, это было связано с тем, что только 3 клинических исследования, включенных в мета-анализ, сообщили об общей выживаемости. Причем используемые показатели для ее оценки в исследованиях, характеризовались значительной неоднородностью (на рисунке 2 – Heterogeneity). Совокупный HR для всех 3 исследований составил 0,76 ($95\%CI= 0,42-1,37$; $P=0,20$). В то же время, мета-регрессионный анализ показал, что при более длительном наблюдении преимущества были более очевидными, как по PFS ($HR/мес.= 0,98$; $95\% CI= 0,96-0,99$; $P = 0,03$), так и по OS ($HR/мес.= 0,90$; $95\% CI= 0,84-0,96$; $P = 0,02$). Летальность при использовании ВДХТ и АутоТГСК была минимальной ($<1\%$).

В исследовании FORTE, с целью улучшения результативности лечения больных ВДММ, предпринята попытка замены бортезомиба на карфилзомиб (ингибитора протеасомы второго поколения) [40].

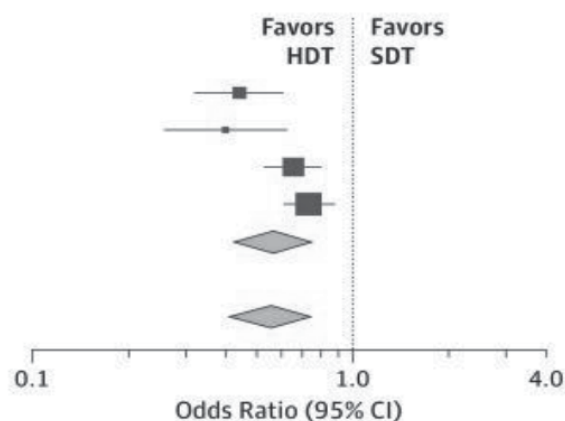
A Полный ответ

| Study | Odds Ratio (95% CI) |
|--|-------------------------|
| Palumbo et al, 2014 | 1.37 (0.76-2.45) |
| Gay et al, 2015 | 1.17 (0.56-2.47) |
| Attal et al, 2015 | 1.51 (1.12-2.04) |
| Cavo et al, 2016 | 1.00 (0.76-1.32) |
| Univariate summary, P = .11 | 1.24 (0.95-1.61) |
| Heterogeneity (Q=4.16, P=.24; I ² =38.1%) | |
| Multivariate summary, P=.07 | 1.27 (0.98-1.65) |



B Беспрогрессивная выживаемость

| Study | Odds Ratio (95% CI) |
|---|-------------------------|
| Palumbo et al, 2014 | 0.44 (0.32-0.61) |
| Gay et al, 2015 | 0.40 (0.25-0.63) |
| Attal et al, 2015 | 0.65 (0.53-0.80) |
| Cavo et al, 2016 | 0.73 (0.61-0.88) |
| Univariate summary, P<.001 | 0.56 (0.43-0.74) |
| Heterogeneity (Q=11.28, P=.01; I ² =77.2%) | |
| Multivariate summary, P<.001 | 0.55 (0.41-0.74) |



C Общая выживаемость

| Study | Odds Ratio (95% CI) |
|---|-------------------------|
| Palumbo et al, 2014 | 0.55 (0.32-0.94) |
| Gay et al, 2015 | 0.42 (0.23-0.76) |
| Attal et al, 2015 | 1.16 (0.80-1.68) |
| Cavo et al, 2016 | |
| Univariate summary, P=.20 | 0.67 (0.36-1.24) |
| Heterogeneity (Q=10.24, P=.01; I ² =78.7%) | |
| Multivariate summary, P=.36 | 0.76 (0.42-1.37) |

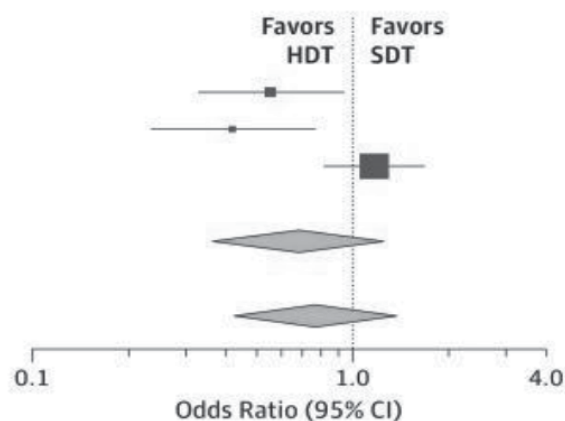


Рис. 2. Частота ответа и показатели выживаемости (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098154/>).

Примечание. Представленные графики иллюстрируют: А – полный ответ, В – выживаемость без прогрессирования, С – общую выживаемость среди пациентов, получавших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HDT) при множественной миеломе в сравнении со стандартной терапией (SDT) по результатам однофакторного (univariate) и многофакторного (multivariate) мета-анализа.

Были сопоставлены 2 лечебных подхода: 1) четыре 28-дневных индукционных цикла KRd (карфилзомиб / леналидомид / дексаметазон), с последующим проведением АутоТГСК и далее 4 цикла консолидации KRd (группа KRd – АутоТГСК - KRd); 2) только 12 циклов KRd (группа KRd12). Как выяснилось, число \geq охЧ0, \geq ПО, сПО и МОБ [-] ответов было сопоставимым между группами KRd – АутоТГСК - KRd и KRd12 у больных ММ стадиями R-ISS I и R-ISS II/III. Значительно более низкой была частота раннего рецидива на стадии R-ISS II/III в группе больных, получивших KRd – АутоТГСК – KRd, чем только KRd12 (12% и 23%; $P=0,05$), но разница не наблюдалась на стадии R-ISS I. В многофакторном регрессионном анализе применение KRd – АутоТГСК - KRd существенно снизило риск раннего прогрессирования ($HR= 0,42$; $P=0,021$) [40]. В целом, по мнению авторов, оба режима высоко эффективны, 50% пациентов с высоким риском, независимо от лечебного подхода, достигли МОБ [-] ответа. Кроме того, выяснилось, что комбинация карфилзомиба с леналидомидом обладает более выраженной противоопухолевой активностью, чем комбинация карфилзомиба с циклофосфамидом. В исследованиях оба режима (KRd – АутоТГСК - KRd и KRd12) продемонстрировали превосходство над индукцией Kcd (карфилзомиб + циклофосфамид + дексаметазон – 4 цикла) – АутоТГСК – консолидация Kcd (4 цикла) [41].

Одним из наиболее интересных направлений в терапии множественной миеломы является разработка моноклональных антител к антигенам клеток множественной миеломы. Моноклональные антитела (mAbs) — это новый класс лекарственных препаратов, которые интегрируются в существующие схемы лечения миеломы из-за более высокой скорости ответа и лучшего показателя PFS, наблюдаемого при их использовании, в первую очередь, в комбинированных схемах терапии [42,43]. Включение mAbs, в частности, даратумумаба, в первую линию изменило прогноз ММ. Одна из характерных особенностей опухолевых плазматических клеток – высокая экспрессия на их поверхности CD38. Экспрессия CD38 на плазматических клетках в сочетании со своей ролью клеточного рецептора и эктоэнзима, послужила основанием для использования CD38 в качестве потенциальной терапевтической мишени [44,45]. Даратумумаб является человеческим IgG1 моноклональным антителом против белка CD38. Этот препарат входит в состав ряда четырехкомпонентных режимов индукционной терапии. Более того, начались исследования по оценке пятикомпонентных схем, содержащих даратумумаб. Например, в текущем исследовании OPTIMUM схема индукции состоит из пяти лекарственных препаратов – даратумумаб-циклофосфамид-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон (DCVRd). После индукции больным выполняется АутоТГСК и две

схемы консолидации даратумумаб-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон (DVRd) и даратумумаб-бортезомиб-леналидомид (DVR) и далее поддерживающая терапия DR (даратумумаб-леналидомид). В исследование включаются пациенты сверхвысокого риска: две или более цитогенетических аномалий $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, $gain(1q)$, $del(1p)$, $del(17p)$; профилирование экспрессии генов высокого риска (SKY92); плазмоклеточный лейкоз (циркулирующие плазматические клетки $>20\%$). Согласно первым опубликованным данным, общий ответ после индукции составил 94% (41% больных достигли МОБ негативного статуса (чувствительность 10^{-5}), а после АутоТГСК – 83% (64% достигли МОБ негативного статуса).

Однако в данном обзоре мы сделаем акцент на четырехкомпонентные схемы, большинство исследований по которым завершены или завершаются. В настоящее время даратумумаб в комбинированных схемах, включающих 4 препарата (квадриплеты), разрешен для применения в первой линии терапии ВДММ.

Интересно, действительно это изменило прогноз множественной миеломы, привели ли 4-х компонентные комбинации к улучшению результатов лечения ММ?

Как уже указывалось выше, наряду с триплетом VRd, в первой линии терапии пациентов с ММ, планируемых на аутоТГСК, рекомендуется квадриплет DaraVTD (даратумумаб / бортезомиб / талидомид / дексаметазон) (ESMO 21). Эффективность DaraVTD хорошо документирована в исследовании CASSIOPEIA (III фаза) [46], в которое вошло более 1000 пациентов с ВДММ. Выделено 2 группы. В 1 группу включены 542 больных с ВДММ, которым назначена индукционная терапия триплетом VTD (бортезомиб / талидомид / дексаметазон). Во 2 группу вошли 543 больных, которые получали протокол DaraVTD. После завершения индукционной терапии пациентам обеих групп была выполнена АутоТГСК с последующей консолидацией (по 2 цикла VTD или DaraVTD соответственно) и переводом их на поддерживающую терапию даратумумабом 1 раз в 8 недель максимально до 2 лет, а затем наблюдение, или больные сразу переводились под наблюдение до 2 лет.

Через 100 дней после выполнения АутоТГСК число строгих полных ответов (сПО), в том числе с МОБ-негативным статусом, было значительно выше среди больных из 2 группы (сПО: 28,9% против 20,3%, $P<0,001$; МОБ [-]: 63,7% против 43,5%, $<0,0001$). Оценка PFS на 18 месяцев наблюдения показала преобладание DaraVTD над VTD (92,7% против 84,6%, $P < 0,0001$). Существенные различия наблюдались при сравнении показателей PFS, особенно при достижении МОБ [-] статуса. Риск прогрессирования или смерти в DaraVTD группе был на 53% ниже, чем

в VTD группе [46].

Исследование CASSIOPEIA было первым исследованием, которое продемонстрировало возможность использования в первой линии терапии больных ММ четверных комбинаций. Результаты исследования показали, что больные, получившие консолидацию, с большей вероятностью будут в строгом полном ответе, если они получили четыре препарата (DaraVTD); они с большей вероятностью достигнут МОБ [-] статуса, а это основа более пролонгированной выживаемости. Таким образом, четырехкомпонентная схема лечения, содержащая анти-CD38 моноклональное антитело даратумумаб, оказалась гораздо эффективнее триплета VTD в индукционной терапии больных ММ, с последующей АутоТГСК и консолидацией (2 цикла DaraVTD). Согласно существующим рекомендациям, режим терапии DaraVTD является новым стандартом лечения больных с ВДММ [I, A] (см. Рис. 1).

Однако к таким результатам некоторые исследователи отнеслись с критикой. Она заключается в том, что в исследовании CASSIOPEIA во время поддерживающей терапии была вторая рандомизация – пациенты либо не получали поддерживающую терапию, а находились под наблюдением, либо получали поддерживающую терапию даратумумабом один раз в 8 недель в течение 2 лет. Вопрос заключался в том, можно ли сравнивать такие группы больных и как это повлияло на выживание без прогрессирования в этом испытании?

Поэтому началось рандомизированное исследование фазы II GRIFFIN, которое было построено аналогично исследованию CASSIOPEIA. Проведена оценка 4-х компонентной комбинации DaraVRd (даратумумаба+VRd)+аутоТГСК и триплета VRd [47]. В исследовании участвовали 207 пациентов. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон 29-70). По критериям Международной системы стадирования (ISS), I стадия выявлена у 48%, II стадия – у 37% и III стадия – у 15% больных ММ. Тридцать пациентов (15%) имели высокий цитогенетический риск – делеция 17p, транслокация t(4;14) или транслокация t(14;16). Методом случайной выборки все пациенты разделены на 2 группы (1:1): 1 группа - DaraVRd (4 цикла индукции), АутоТГСК, консолидация DaraVRd (2 цикла) и поддерживающая терапия – леналидомид±Dara (26 циклов); 2 группа – VRd (4 цикла индукции), АутоТГСК, консолидация VRd (2 цикла), поддерживающая терапия леналидомидом, также 26 циклов. Во время поддерживающей терапии — вводимой в 28-дневных циклах — пациенты получали 10 мг леналидомидом с 1-го по 21-й день. При удовлетворительной переносимости в первые 3 месяца дозу увеличивали до 15 мг (с 4 по 24 мес.). Те, кому был назначен даратумумаб, получали 16 мг/кг в/в каждые 8 недель во время поддерживающего периода или каждые 4 недели. То есть пациенты после посттрансплантационной консолидации были

переведены на поддерживающую терапию даратумумабом или леналидомидом. Таким образом, одно из основных отличий от исследования CASSIOPEIA заключается в том, что во время поддерживающей терапии не было второй рандомизации. Все получали поддерживающую терапию. Группа контроля получала поддерживающую терапию леналидомидом, а экспериментальная группа получала леналидомид и даратумумаб в течение первых 2 лет, а затем пациентам было предложено продолжать монотерапию леналидомидом.

Согласно опубликованным данным, количество сПО (первичная конечная точка) к концу консолидации после АутоТГСК было больше в группе пациентов, получивших DaraVRd, чем в группе пациентов, получивших VRd (42,4% против 32,0%; HR=1,57; 95%CI=0,87-2,82; P = 0,068) и эта разница становилась все более очевидной с увеличением срока наблюдения [47]. При медиане наблюдения 22,1 месяца, показатель сПО повысился еще более отчетливо в DaraVRd группе – 62,6%, чем в VRd – 45,4% (P = 0,0177), число пациентов с МОБ негативным статусом (секвенирование 10⁻⁵) составило 51,0% против 20,4%; P < 0,0001). Прирост сПО, как установили исследователи, был связан с использованием даратумумаба. Так, в конце индукции частота сПО составила 12,1% против 7,2%, после трансплантации аутологичных стволовых клеток – 21,2% против 14,4%. К концу консолидации число ответивших пациентов, получавших даратумумаб, достигло 99% против 92% в группе без даратумумаба. Очень хороший частичный ответ или лучше зарегистрирован в 91% против 73% случаев и полный ответ или лучшего – в 52% против 42%. 24-месячная PFS составила 95,8% для группы DaraVRd и 89,8% - для группы VRd [47].

Как и в исследовании CASSIOPEIA, показатели строгого полного ответа были лучше к концу консолидирующей терапии, одновременно улучшились показатели отрицательного МОБ-статуса. Обновленные результаты исследования GRIFFIN были представлены на заседании Американского общества гематологии в декабре 2022 г. К этому времени все пациенты прошли как минимум 2 года поддерживающей терапии. Показатель полного ответа составил 80% в группе DaraVRd по сравнению с 60% в группе VRd, а МОБ [-] статус был зарегистрирован у 64% и 30% больных соответственно (больше, чем удвоенное; чувствительность 10⁻⁵). Четырехкомпонентная схема DaraVRd в первой линии терапии, последующая аутоТГСК и консолидация, использованная в исследовании GRIFFIN, подтвердила преимущество аутоТГСК в сравнении с консервативной терапией у пациентов с ВДММ. Добавляя, анти-CD38 антитела к иммуномодулирующим препаратам и ингибиторам протеасом мы получаем более высокие значения МОБ [-] статуса, что приводит к улучшению выживаемости без прогрессии (HR=0,46; 95%CI=1,0). Весьма

привлекательны результаты подгруппового анализа, что наглядно представлено на рисунке 3. Именно D-VRd в большинстве подгрупп существенно повысила частоту сПО и МОБ [-].

Что касается безопасности, то в исследованиях CASSIOPEIA и GRIFFIN, единственное на что обращают внимание авторы – более высокий уровень нейтропении 3 степени при использовании 4-х компонентных схем терапии, содержащих антитела против CD38. Так, в исследовании CASSIOPEIA частота нейтропении 3 ст. и выше составила 28% в группе пациентов, получавших даратумумаб плюс VTd

по сравнению с 15% пациентов, получавших только VTd, т.е в 2 раза меньше. В исследовании GRIFFIN результаты аналогичные: DaraVRd - 41%, VRd - 22%. Более часто в группе больных, получавших DaraVRd, наблюдались инфекционные осложнения, но частота 3 и 4 ст. тяжести была сходной с таковой в группе больных, получавших триплет VRd. 42% пациентов, получавших даратумумаб, испытывали реакции, связанные с инфузией, но большинство из них были 1 или 2 степени и не требовали прекращения терапии или снижения дозы.

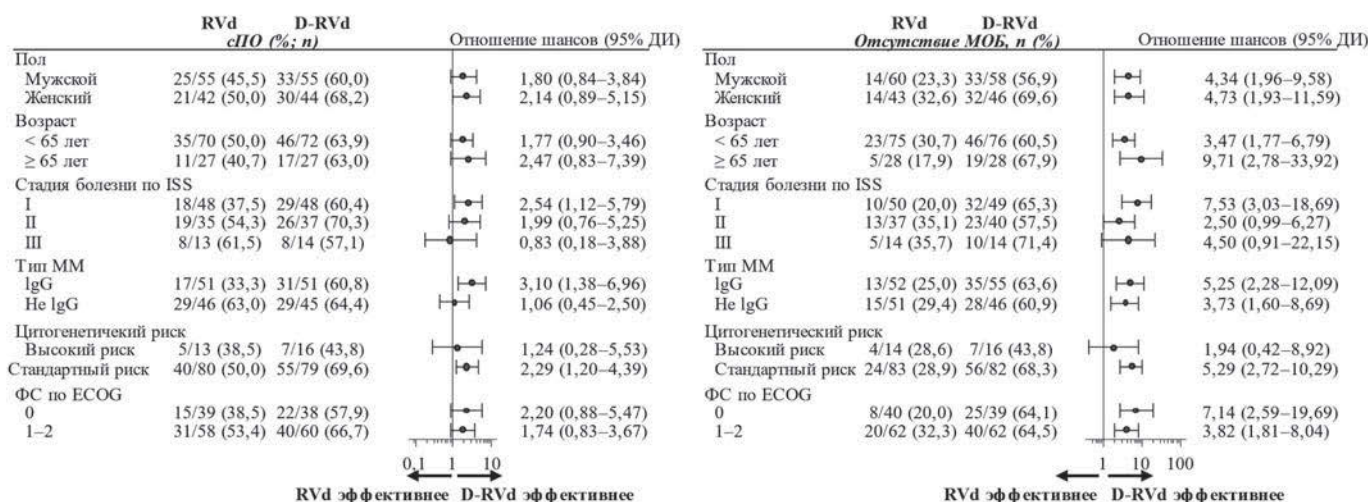


Рис. 3. Анализ достижения сПО и отсутствия МОБ в подгруппах к моменту завершения 12-месячной поддерживающей терапии по результатам исследования GRIFFIN

Примечание. RVd – леналидомид, бортезомиб, дексаметазон; D-RVd – даратумумаб, леналидомид, бортезомиб, дексаметазон; сПО – строгий полный ответ; МОБ [-] – негативный статус по минимальной остаточной болезни. Медиана наблюдения - 27,4 мес.

Еще одно обстоятельство, требующее внимания, анти-CD38 моноклональные антитела могут влиять на сбор гемопоэтических стволовых клеток. Например, в исследовании GRIFFIN, в котором сравнивалась эффективность схем DaraVRd и VRd в индукционном периоде, выявлена большая потребность в плериксафоре при мобилизации стволовых клеток у больных, которым назначался даратумумаб: 69,5% против 56,3% соответственно.

Таким образом, плериксафор может быть составляющим компонентов режимов мобилизации исходно или назначаться при низком количестве CD34+ клеток в преаферезном периоде. И, действительно, результаты исследований CASSIOPEIA и GRIFFIN показали, что мобилизация стволовых клеток и аутологичная трансплантация стволовых клеток возможны после индукции, содержащей даратумумаб, причем без существенного влияния на восстановление кроветворения. Исследователи не

сообщили о существенной разнице в группах больных, получавшим даратумумаб-содержащие режимом и VRd в отношении среднего выхода стволовых клеток ($8,1 \times 10^6$ клеток / кг против $9,4 \times 10^6$ клеток / кг), среднего времени до приживления тромбоцитов (13 дней против 12 дней) или среднего времени до приживления нейтрофилов (12 дней против 12 дней) [46,47].

Польза от добавления даратумумаба к бортезомибу, леналидомиду и дексаметазону не вызывает сомнений. Четырехкомпонентные комбинации, содержащие даратумумаб, имеют более высокую скорость достижения качественного ответа по сравнению с тройными комбинациями. Уровень достигнутого МОБ [-] статуса является беспрецедентным. Поэтому NCCN рекомендует DaraVRd в качестве одной из опций у больных с ВДММ, планируемых на АутоТГСК.

Между тем, как выяснилось, возможна замена

бортезомиба на ингибитор протеасомы второго поколения карфилзомиб, что подтверждает пилотное исследование МАННАТТАН [48], которое проходило с 1 октября 2018 года по 15 ноября 2019 года. В исследование вошли больные с ВДММ, которым назначены восемь 28-дневных циклов лечения по схеме wKRd-D: внутривенно карфилзомиб, 20/56 мг/м² (дни 1, 8 и 15-й); перорально леналидомид, 25 мг (дни 1-21-й); дексаметазон, 40 мг 1 раз в неделю, перорально или внутривенно (циклы 1-4-й) и 20 мг после 4 цикла; внутривенно даратумумаб, 16 мг/кг дни 1, 8, 15 и 22-й (циклы 1-2), дни 1 и 15 (циклы 3-6) и день 1-й (циклы 7 и 8). Медиана наблюдения с начала лечения составила 20,3 месяца. В исследование включены 41 пациент (медиана возраста 59 лет; диапазон 30-70 лет); 20 (49%) имели множественную миелому высокого риска. Первичной конечной точкой была частота минимальной остаточной болезни при отсутствии высокодозной химиотерапии мелфаланом и аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток. Вторичные конечные точки включали определение безопасности и переносимости, оценку показателей клинического ответа в соответствии с Международной рабочей группой по изучению миеломы и оценку показателей выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS).

Первичная конечная точка МОБ [-], при чувстви-

тельности 10⁻⁵, была достигнута у 29 из 41 пациента (71%; 95%CI=54%-83%) после 8 циклов wKRd-D. Анализ, с учетом стандартных клинических факторов, показал аналогичное преимущество wKRd-D во всех подгруппах. В частности, частота МОБ [-] в подгруппах высокого и стандартного риска была сходной (HR=1,7; 95%CI= 0,36-0,86; P = 0,50). Аналогичная связь выявлена между статусом МОБ и возрастом (<60 лет против ≥60; (HR=0,48; 95%CI=0,08-2,3; P = 0,32). Медиана циклов до достижения МОБ [-] статуса составила 6 (диапазон 1-8 циклов). Среди 29 пациентов, у которых был обнаружен отрицательный МОБ статус после завершения комбинированной терапии wKRd-D, был только 1 пациент, который спустя 9 месяцев прогрессировал. 8 пациентов были оценены на МОБ при 1-летнем наблюдении, при этом 7 (88%) показали 1-летний устойчивый отрицательный МОБ статус. Пациент, который перешел из МОБ [-] в МОБ [+] при 1-летнем наблюдении, сохранил полный ответ и продолжал получать поддерживающую терапию. Вторичные конечные точки: общая частота ответа и очень хороший частичный ответ или полный ответ составили 100% (41 из 41 пациента) и 95% (39 из 41 пациента) соответственно. При медиане наблюдения 11 месяцев 1-летняя PFS составила 98% (95%CI=93%-100%) (Рис. 4), а OS - 100% соответственно.

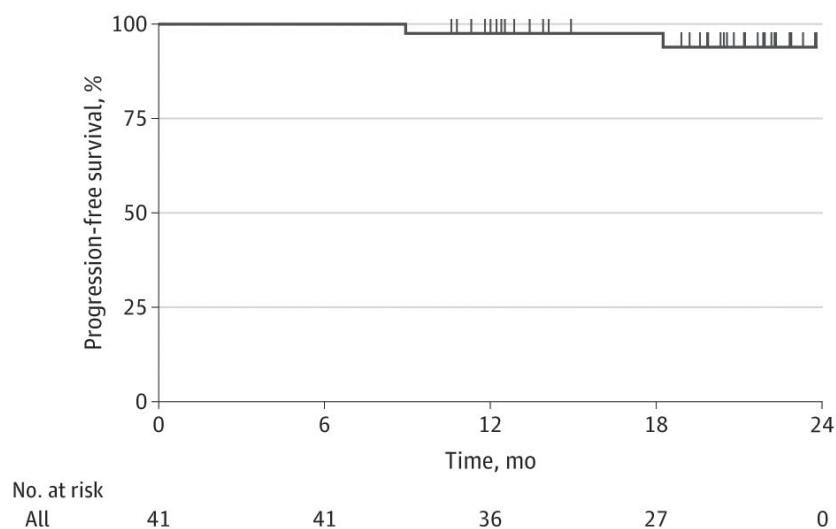


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость больных с ВДММ, получивших wKRd-D.

Наиболее распространенными (≥2 пациентов) неблагоприятными событиями 3 или 4 степени тяжести были нейтропения (12 пациентов [27%]), сыпь (4 пациента [9%]), легочная инфекция (3 пациента [7%]) и повышенный уровень аланинаминотрансферазы (2 пациента [4%]). Смертей не было.

В этом клиническом исследовании привлекает эффективность комбинированной терапии (карфилзомиб-леналидомид-дексаметазон-даратумумаб), которая привела к высоким показателям МОБ-

негативного статуса у пациентов с ВДММ и высоким показателям PFS.

Довольно впечатляющие результаты продемонстрированы в клиническом исследовании MASTER, в котором также применялась схема Dara-KRd в качестве индукционной терапии с последующей АутоТГСК [49]. Оценивалась частота достижения МОБ [-] статуса с учетом цитогенетических факторов риска среди пациентов с ВДММ. В исследовании участвовали 123 пациента, 43% из которых не име-

ли ни одного цитогенетического фактора высокого риска, у 37% больных обнаружен 1 и у 20% - > 2 факторов высокого риска. Больным была назначена индукционная терапия четырехкомпонентной схемой – Dara-KRd (даратумумаб + карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон) с последующей АутоТГСК и консолидацией Dara-KRd (4-8 циклов) [49]. Медиана наблюдения составила 25,1 мес. В целом 80% больных достигли МОБ негативного статуса (78%, 82% и 79% для больных с 0, 1 и 2+ факторов риска соответственно). При этом 66% достигли МОБ [-] при уровне чувствительности < 10⁻⁶. 2-летняя PFS составила 87% (91%, 97% и 58% больных с 0, 1 и 2+ факторами высокого цитогенетического риска соответственно). По мнению авторов, именно проведение консолидации по схеме Dara-KRd позволило получить такие высокие значения МОБ негативного статуса в прогностически неблагоприятной группе больных ММ.

Таким образом, индукционная терапия трех- и, особенно четырехкомпонентными схемам, содержащими анти-CD38 моноклональные антитела, с последующей АутоТГСК, оказывая мощное цитостатическое и иммуноопосредованное воздействия на костный мозг, обеспечивает максимальную эрадикацию опухолевого клона, отражением чего является достижение устойчивого МОБ-негативного статуса, трансформирующегося в длительную бессобытийную и общую выживаемость. Данные, которые были представлены и опубликованы по результатам оценки эффективности Dara-KRd, действительно заставляют обратить на себя внимание. Хотя никаких прямых сравнений Dara-RVd и Dara-KRd не было, но глубина ответа и быстрота, с которой пациенты достигали МОБ [-], впечатляют.

Рассматривая важность проведения больным ММ АутоТГСК, нельзя обойти стороной двойную/тандемную АутоТГСК (АутоТГСК-2). До эпохи иммуномодуляторов, ингибиторов протеасомы, моноклональных антител, тандемная АутоТГСК (обычно планируется после первой через 3-6 месяцев) явно приносила пользу, по крайней мере, тем пациентам, которые после первой АутоТГСК (АутоТГСК-1) не достигали очень хорошего частичного ответа [50,51]. В частности, согласно результатам исследования IFM94 [50], вероятность достижения 7-летней бессобытийной выживаемости составила 10% в группе больных, получивших одну трансплантацию, и 20% в группе больных с двойной трансплантацией. В подгрупповом анализе выяснилось, что выиграли от второй трансплантации пациенты, которые не достигли полного или охЧО в течение 3 месяцев после первой трансплантации. Между тем различий в показателях OS между одиночной и двойной трансплантацией в целом не обнаружено. Сделано предположение, что улучшение прогнозируемой выживаемости, связанной с тандемной трансплантацией, обусловлено не с ростом показателей ответа, а с

более длительной продолжительностью ответа. О сходных данных сообщили Savo M. et al [51]. Правда, по их данным наибольшую выгоду от двойной трансплантации получают пациенты, не достигшие именно ПО после первой трансплантации.

В 2009 г. опубликованы результаты мета-анализа 6 рандомизированных контролируемых исследований [52]. Проанализированы материалы конференций и статей. Кроме того, авторы связались с экспертами в этой области знаний и обсудили с ними результаты. Конечными точками были общая выживаемость (OS), выживаемость без событий, частота ответов и смертность, связанная с лечением. Анализ показал, что общая частота ответов при использовании АутоТГСК-2, действительно, выше (HR= 0,79, 95%CI = 0,67-0,93), но при статистически значимом увеличении смертности, связанной с лечением (HR = 1,71, 95%CI = 1,05-2,79). Не выявлено улучшения OS (HR= 0,94; 95%CI = 0,77-1,14) или бессобытийной выживаемости (HR = 0,86; 95%CI = 0,70-1,05) в сравнении с АутоТГСК-1. Тем не менее, авторы обращают внимание на то, что исследования, включенные в мета-анализ, были неоднородными, что, безусловно, повлияло на общую выживаемость, выживаемость без событий. Прямого сравнения АутоТГСК-1 и АутоТГСК-2 не предполагалось. В одном из исследований, в первую очередь, оценивалась эффективность поддерживающей терапии талидомидом после одиночной трансплантации, что и улучшило бессобытийную выживаемость. Таким образом, результаты сопоставления в группах АутоТГСК-1 и АутоТГСК-2 были не достоверны. Тогда исследователи для более точной интерпретации имеющихся данных, из мета-анализа эту работу исключили [53]. Повторно проведенный анализ, выявил улучшение и общей, и бессобытийной выживаемости больных, получивших АутоТГСК-2.

Иное мнение еще в 2010 г. было высказано Barlogie B. et al. после анализа долгосрочных исходов – тандемные АутоТГСК превосходят по эффективности как одиночные трансплантации, так и стандартные методы лечения [54]. Это подтверждалось более длительной безрецидивной выживаемостью, но, как оказалось, только в том случае, когда бессобытийная выживаемость поддерживалась в течение не менее 3,5 лет после тандемной трансплантации.

В 2016 г. опубликованы первые результаты исследования фазы III BMT CTN 0702 – StaMINA [55]. Это клиническое исследование, в которое были включены 758 пациентов с симптоматической ММ в возрасте <71 года (медиана 57 лет), имеющие показания для АутоТГСК в течение 12 месяцев после начала терапии. Пациенты методом случайной выборки распределены в соотношении 1:1:1. В 1 группу (АСМ) были включены больные, получившие мелфалан 200 мг/м² с АутоТГСК и 4 цикла консолидации RVD (леналидомид 15 мг в день 1-14, дексаметазон 40 мг в день 1,8 и 15 и бортезомиб 1,3 мг/м² 1,4,8 и 11-й

дни каждые 21 день; во 2 группе (ТАМ) выполнялась повторная трансплантация (АутоТГСК-2); больные 3 группы получали только АутоТГСК-1 (АМ). В последующем все больные, не зависимо от лечебного подхода, переводились на поддержку леналидомидом (от 5 мг до 15 мг/день) до прогрессирования заболевания. Больные стратифицированы с целью выявления высокого риска заболевания - цитогенетические аномалии - del13q, del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) и гиподиплоидия; или высокий уровень бета-2 микроглобулина). Из тех, кто был включен в исследование, 24% имели высокий риск. Медиана доступного наблюдения от рандомизации составила 38 месяцев. Первые результаты этого крупнейшего рандомизированного испытания аутологичной трансплантации при ММ в США показали следующее. 38-месячная PFS составила 57% (95%CI= 50-63%), 56% (95%CI= 49-63%) и 52% (95%CI= 45-59%) для АСМ, ТАМ и АМ соответственно (АСМ против ТАМ $p=0,75$, АСМ против АМ $p=0,21$, ТАМ против АМ $p=0,37$). Соответствующие показатели OS составили 86% (95%CI= 80-90%), 82% (95%CI= 76-87%) и 83% (95%CI= 78-88%). Медиана общей выживаемости в группах больных не достигнута. Добавление консолидации RVD или выполнение второй АутоТГСК не превосходило результаты АутоТГСК-1 с последующей поддерживающей терапией леналидомидом. Случаи прогрессирования заболевания в течение 38 месяцев составили 42% (95%CI= 36-48%), 42% (95%CI= 35-48%) и 47% (95%CI=40-54%) для групп АСМ, ТАМ и АМ соответственно. Было зарегистрировано 39 случаев вторых первичных злокачественных новообразований (SPM). Совокупные случаи SPM составили 6,0% (95%CI= 3,4-9,6%), 5,9% (95%CI= 3,3-9,6%) и 4,0% (95%CI= 1,9-7,2%) для АСМ, ТАМ и АМ соответственно.

Три года спустя Stadtmauer E.A. et al. [56] снова подтвердили, что различий действительно нет. 38-месячный показатель PFS составил 58,5% (95%CI от 51,7% до 64,6%) для АутоТГСК-1/АутоТГСК-2 + леналидомид, 57,8% (95%CI от 51,4% до 63,7%) для АутоТГСК-1 + RVD + леналидомид и 53,9% (95%CI от 47,4% до 60%) для АутоТГСК-1 + леналидомид. Общая выживаемость составила 81,8% (95%CI от 76,2% до 86,2%), 85,4% (95%CI от 80,4% до 89,3%) и 83,7% (95%CI, 78,4% до 87,8%) соответственно, а показатели полного ответа через 1 год - 50,5% ($n = 192$), 58,4% ($n = 209$) и 47,1% ($n = 208$) соответственно. Профили токсичности и развитие вторичных первичных злокачественных новообразований были одинаковыми во всех группах лечения. Такие результаты позволили авторам заключить - одиночная АутоТГСК и леналидомид в поддерживающей терапии должны оставаться стандартным подходом для больных с ВДММ.

И, наконец в 2020 г. представлены результаты долгосрочного наблюдения за больными ММ, вошедшими в исследование ВМТ СТН 0702

(StAMINA). 6-летняя PFS и OS среди больных, получивших АутоТГСК-1+АутоТГСК-2 составили 43,9% и 73,1%, АутоТГСК-1+4 цикла VRd - 39,7% и 74,9% и АутоТГСК-1 с переходом на леналидомид в поддерживающей терапии - 40,9% и 76,4%. То есть, ни консолидирующая терапия, ни АутоТГСК-2 не улучшили результаты лечения в сравнении с АутоТГСК-1+поддерживающая терапия леналидомидом. Однако различия были обнаружены при высоком цитогенетическом риске: 6-летняя PFS после АутоТГСК-2 составила 43,6%, а АутоТГСК-1 - 26% ($P=0,03$). Преимущества двойной АутоТГСК были очевидны и среди пациентов, которые не смогли достичь по крайней мере почти полного ответа после первой аутотрансплантации [57].

Между тем в недавнем анализе данных долгосрочного наблюдения (медиана 117 месяцев), объединенном из трех европейских исследований фазы 3 (GIMEMA MMV -3006, PETHEMA/GEM и NONVON65MM/GMMG-HD41), тандемная АутоТГСК привела к улучшению PFS ($HR= 0,76$ ($p= 0,001$)) и OS ($HR= 0,69$ ($p<0,001$)) по сравнению с одиночной. То есть роль тандемной АутоТГСК остается предметом споров. Однако применение этого лечебного подхода имеет более сильное обоснование для пациентов с ММ высокого риска.

Эксперты NCCN-21, NCCN-22 считают, что тандемная трансплантация с поддерживающей терапией или без нее может быть рассмотрена для всех пациентов, которые являются кандидатами на ТГСК, и, кроме того, является эффективной опцией для пациентов, не достигших очень хорошего частичного ответа после первой АутоТГСК, а также для пациентов с высоким цитогенетическим риском [13, 58]. Рекомендуются собирать гемопоэтические стволовые клетки у всех, подходящих для трансплантации пациентов, в количестве достаточном для проведения двух трансплантаций.

Высказанная рекомендация базируется на результатах крупных рандомизированных исследований. В исследовании фазы II IFM 2018-04 продемонстрирована эффективность, тандемной трансплантации при высоком цитогенетическом риске. Но следует обратить внимание, что в данном исследовании на каждом этапе, начиная с индукции и завершая поддерживающей терапией, использовались моноклональные антитела - даратумумаб [59].

В это исследование вошли 50 больных с ВДММ в возрасте < 65 лет (медиана 57 лет), с высоким цитогенетическим риском - t(4;14), del 17p и/или t(14;16)). 3-я стадия ISS выявлена у 12 (24%) пациентов. Основываясь на критериях включения, все пациенты имели высокий цитогенетический риск, включая del 17p ($n=20$, 40%), t(4;14) ($n=26$, 52%) или t(14;16) ($n=10$, 20%). Всем пациентам в качестве индукции проведено 6 циклов Dara-KRd (даратумумаб / карфилзомиб / леналидомид / дексаметазон), далее сбор гемопоэтических стволовых клеток, Ау-

тоТГСК-1, консолидация 4 циклами Dara-KRd, АутоТГСК-2, поддерживающая терапия даратумумабом (каждые 8 недель) или леналидомидом (по 10 мг 28-дневные циклы) в течение 2 лет. Исследование проходило с июля 2019 г. по март 2021 г. в 11 центрах. Сорок шесть пациентов полностью завершили индукцию Dara-KRd. Два пациента прекратили лечение из-за тяжелых нежелательных явлений (инфекция COVID-19, n=1; медикаментозный гепатит, n=1), а 2 пациента прекратили лечение из-за прогрессирования заболевания. Неблагоприятными событиями, связанными с лечением 3-4 степени (>5% пациентов), были нейтропения (38%), анемия (14%), тромбоцитопения (8%), инфекция (6%), почечная недостаточность (6%) и тромбоз глубоких вен (6%). У двух пациентов (6%) неудачный сбор стволовых клеток. Результаты исследования: общий ответ составил 96%, из них сПО – 10%, ПО – 21%, ≥ охЧО – 92%. МОБ негативный статус (NGS, 10^{-5}) зарегистрирован у 37 (62%) из 46 больных [59]. Таким образом, лечебная стратегия, включающая Dara-KRd в индукции до АутоТГСК, и в консолидации дополненный АутоТГСК-2 с последующей поддерживающей терапией даратумумабом или леналидомидом, безопасна и обеспечивает глубокие ответы у пациентов с ВДММ с цитогенетическим профилем высокого риска.

По данным EMN02/HO95 [37,38], беспрогрессирующая и общая выживаемость в подгруппе больных получивших АутоТГСК-2, были выше, чем после завершения АутоТГСК-1 (36-месячная PFS в подгруппе АутоТГСК-1 составила 64%, а в подгруппе АутоТГСК-2 – 73%, OS – 82 и 89% соответственно). Причем, выполнение АутоТГСК-2 более отчетливо, чем АутоТГСК-1, преодолевало неблагоприятный прогноз, связанный с высоким цитогенетическим риском (3-летняя PFS – 69% против 44%, 3-летняя OS – 85% против 73%). Значимые различия наблюдалось среди пациентов с R-ISS II+III (HR= 0,48; P=0,013), а также у пациентов, не достигших ПО [60]. Причем преимущество АутоТГСК-2 при высоком риске было подтверждено результатами 10-летнего периода наблюдения в трех исследованиях – GIMEMA MMY-3006, PETHEMA/GEM и NOVON65MM/GMMG-HD41(R-ISS II+III, и неспособность достичь ПО): низкий риск (20%) - медиана PFS = 87 месяцев; 10-летняя OS = 78%; промежуточный риск (42%) - медиана PFS = 53 месяца; 10-летняя OS = 53%; высокий риск (38%) - медиана PFS = 27 месяцев; 10-летняя OS = 32%. В подгруппе с низким риском: группа АутоТГСК-2 против группы АутоТГСК-1 показала тенденцию к улучшению PFS, но не OS (HR= 0,66; 95%CI = 0,41-1,07, P = 0,093) В промежуточной подгруппе: не наблюдалось никакой разницы между группами АутоТГСК-2 и АутоТГСК-1 при оценке PFS и OS. В подгруппе высокого риска: АутоТГСК-2 значительно продлила как mPFS (32 против 20 месяцев; HR= 0,71; 95%CI=0,54–0,93, P = 0,012), так и OS (80

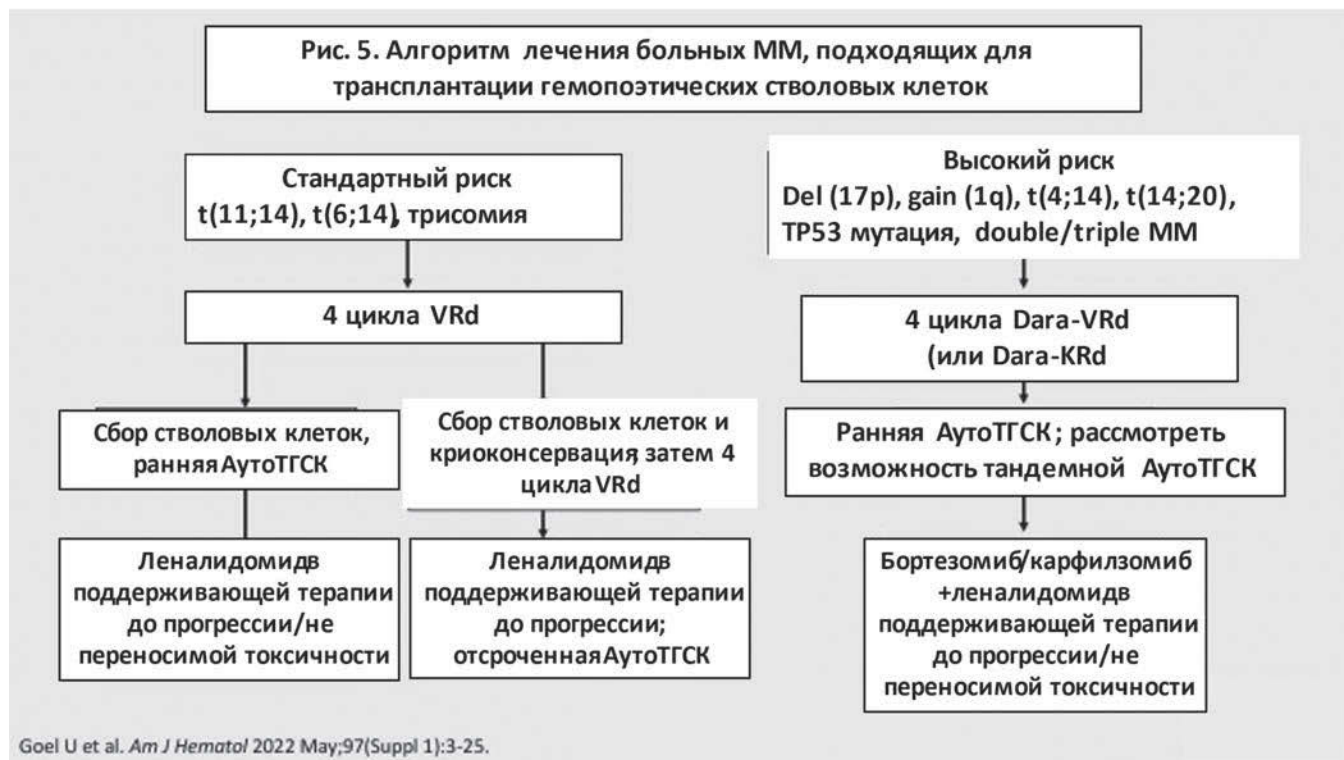
против 48 месяцев; HR= 0,58; 95%CI= 0,42–0,80, P = 0,001) против ASCT-1. При сверхвысоком риске (пациенты со всеми тремя неблагоприятными цитогенетическими факторами): выполнение АутоТГСК-2 в сравнении с АутоТГСК-1 привело к двукратному увеличению медианы PFS (35 против 14 месяцев; HR= 0,40; 95%CI= 0,21–0,79, P = 0,008) и 56% снижению риска смерти (26% против 6% предполагаемой 10-летней OS; HR= 0,44; 95%CI= 0,21–0,90, P = 0,025) [61].

Следует констатировать, что на сегодняшний день, АутоТГСК является предпочтительным методом лечения больных с ВДММ. Однако у некоторых больных со стандартным риском ММ и негативном отношении пациента, АутоТГСК может быть отложена до первого рецидива. Существует несколько исследований, проведенных до введения режима VRd, показавших, что выполнение АутоТГСК у больных с ВДММ (после 3-4 циклов инициальной терапии) или на момент рецидива (в качестве терапии спасения), не имеет различий в общей выживаемости [62,63]. Cook G. et al. в 2011 г. опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности второй АутоТГСК и обычной химиотерапии при рецидиве ММ [64]. Показано, что вторая АутоТГСК связана с высокой смертностью, обусловленной рецидивом заболевания, по сравнению с обычной химиотерапией (68% против 78%) и ухудшением OS (22% против 32%) через 4 года наблюдения за больными. Однако авторы указали на необходимость тщательной предварительной стратификации больных, что определяет эффективность того или иного лечебного подхода. В частности, молодой возраст (<55 лет), уровень бета-2 микроглобулина <2,5 мг/л при постановке диагноза, продолжительность ремиссии > 9 месяцев и >ЧО, достигнутый после АутоТГСК-1. Именно эти факторы, связанные с улучшением OS и PFS больных с рецидивом ММ, подходящих для ТГСК. То есть, вторая аутологичная трансплантация, при 1 рецидиве или прогрессии ММ, может быть вариантом для тщательно отобранных пациентов. В то же время, исследование с использованием VRd в качестве начальной терапии продемонстрировало улучшение беспрогрессирующей выживаемости, но разницы в общей выживаемости по сравнению с отложенной АутоТГСК до первого рецидива, получено не было [65]. Поэтому необходим не только анализ факторов, связанных с заболеванием, но и с пациентом, то есть, важное значение приобретает мнение пациента при определении сроков проведения АутоТГСК, особенно при стандартном риске. На наш взгляд, практическую значимость имеет предложенный Goel U. et al., алгоритм лечения больных ММ, подходящих для АутоТГСК с учетом цитогенетического риска (Рис. 5).

Как уже указывалось выше, алгоритм лечения пациентов с ВДММ включает индукционную терапию, режим кондиционирования с выполнением

АутоТГСК, консолидирующие циклы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающей терапией до прогрессирования. Поддерживающая терапия леналидомидом в дозе 10-15 мг/сут считается стандартом для всех пациентов с ММ, достигших ответа. Бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2-х лет также рекомендуется

в качестве поддерживающей терапии, но, главным образом, для пациентов с ММ высокого риска. Проводятся исследования по оценке эффективности перорального ингибитора протеасомы иксазомиба в поддерживающей терапии и уже сообщается о преимуществе подобного подхода (улучшение PFS) по сравнению с плацебо.



Кроме того, как представлено в данном обзоре, в клинических исследованиях все больше используется и в консолидирующей, и в поддерживающей терапии анти-CD38 моноклональное антитело даратумумаб. В частности, это хорошо документировано исследованиями GRIFFIN и IFM 2018-04, в которых пациенты получали даратумумаб 16 мг/кг в/в каждые 8 недель во время поддерживающего периода.

Заключение

Современные тенденции в лечении больных ММ характеризуются использованием комбинированных программ, содержащих новые препараты уже на этапе индукционной терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. Более половины пациентов с впервые диагностированной ММ считаются пожилыми, и эта популяция чрезвычайно неоднородна, с сопутствующими заболеваниями и слабостью увеличивающимися с возрастом. Однако необходимо подчеркнуть, что все больные в возрасте до 65 лет, а также пациенты 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний с вновь диагностиро-

ванной ММ, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение ТГСК. Применение иммуномодулирующих средств, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител в индукционной терапии и выполнение АутоТГСК, позволили значительно повысить эффективность лечения пациентов с ММ.

В данном обзоре представлены подходы к лечению пациентов с ММ, подходящих для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые основаны на результатах проводимых рандомизированных многоцентровых клинических исследований и нашли свое приложение в рекомендациях ESMO, NCCN, Национальных клинических рекомендациях. Для получения качественного ответа и увеличения его продолжительности, необходима индукция с использованием триплетов (предпочтительно VRd, но, если эта комбинация не доступна, могут использоваться и другие триплеты – VCD, VTD) или квадриплета (DaraVTD) с последующей АутоТГСК, консолидацией и длительной поддерживающей терапией. На комбинацию VCD следует обратить внимание

у больных с острой почечной недостаточностью, у больных с подозрением на нефропатию. Выбор начальной терапии для больных ММ требует тщательного анализа рисков и пользы. Следует помнить о необходимости тщательного наблюдения за больными, мониторировать ранние проявления токсичности.

У молодых пациентов с впервые диагностированным ММ активное лечение следует начинать как можно раньше. При планировании стратегии лечения необходимо учитывать несколько факторов, включая логистику, расходы, доступность лекарств, социальные соображения, сопутствующие заболевания и предпочтения пациентов. Ранее никогда не имела значения следовавшая за терапией индукции глубина ответа, но теперь, как было показано рядом исследовательских групп, глубокие ответы и их удержание сказываются на посттрансплантационной выживаемости. Глубина и продолжительность ответа, достигнутые с помощью триплетов, не всегда соответствуют ожиданиям лечащего врача и пациента. Поэтому в настоящее время возникают новые парадигмы лечения больных ММ.

Важно рассмотреть альтернативные режимы, которые более эффективны и в скором времени найдут применение в практической деятельности врача. Во время начала лечения у пациента уже имеются как доминантный клон, так и минорные клоны, поэтому не вызывает сомнений тот факт, что более предпочтительной тактикой является использование даже не триплетов, а четырехкомпонентных режимов терапии, так как цель – эрадикация как доминантного клона, так и как можно больше минорных клонов, которые являются резервуаром будущего рецидива.

Моноклональные антитела, в частности, даратумумаб – моноклональное антитело, ориентированное на CD38 – это препарат, совершивший прорыв в лечении больных ММ. У этого препарата, как показали многочисленные исследования, выраженная эффективность при резистентной миеломе, что позволило в последние годы включить его в начальное лечение при множественной миеломе.

Четырехкомпонентные схемы, содержащие даратумумаб, показывают многообещающие результаты. Хорошо зарекомендовал себя квадриплет DaraVTD, что послужило основанием для его включения в последние рекомендации ESMO. Режим DaraVTd показал превосходные результаты, более высокие показатели ответа, выживаемость без прогрессирования (PFS) и тенденцию к лучшей OS по сравнению с VTd. Но талидомид, входящий в схему DaraVTD, не зарегистрирован в РФ, поэтому применение данной комбинации крайне ограничено.

Появились и прошли апробацию в клиниче-

ских исследованиях четырехкомпонентные схемы - DaraVRd (даратумумаб+VRd) и DaraKRd (даратумумаб+KRd). Их применение, по результатам клинических исследований, в индукционной и консолидирующей терапии с последующей трансплантацией и далее – в поддерживающей терапии, превысили эффективность при аналогичном использовании триплетов VRd или KRd. Наблюдается существенный прирост как общего ответа, так и его глубины и продолжительности. В настоящее время измерение минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью многоцветной иммунофлуоресцентной проточной цитометрии и секвенирования генов с чувствительностью до 10^{-5} , становится обязательным критерием ответа ММ [34,35]. Мета-анализы подтвердили, что достижение МОБ-отрицательного статуса после лечения пациентов с впервые диагностированной ММ значительно улучшает выживаемость. Причем несмотря на то, что, примерно, 25% пациентов с МОБ [-] рецидивируют, кривые PFS и OS гораздо выше и длительнее, чем у пациентов с МОБ-положительным статусом. Четырехкомпонентные комбинации привели к быстрому достижению качественного ответа и беспрецедентному уровню МОБ [-] статуса по сравнению с тройными комбинациями, что позитивно отразилось на показателях выживаемости. Причем весьма примечательный факт – аналогичные данные получены у пациентов с высоким цитогенетическим риском.

Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой значительно улучшилась за последнее десятилетие и в настоящее время близка к медиане 10 лет для недавно диагностированных пациентов. Однако 15-20% всех пациентов с ММ имеют прогнозируемую OS менее трех лет. Эта подгруппа идентифицирована как имеющая ММ высокого риска и представляет собой проблему для диагностики и лечения с неудовлетворительным контролем заболевания и ранним рецидивом, несмотря на использование новейших методов лечения. Пациенты с признаков высокого риска, особенно цитогенетических /геномных аномалий, или ранним рецидивом (<1 год) после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток включаются в категорию сверхвысокого риска с ожидаемой медианой OS менее двух лет. Для этих пациентов необходимы инновационные стратегии лечения.

Многоцентровые исследования показывают, что применение четырехкомпонентных комбинаций, в первой линии терапии с последующей АутоТГСК, консолидацией и поддерживающей терапией – лучший способ преодоления высокого риска и поддержания негативности МОБ [10]. Негативность МОБ является сильным прогностическим фактором, который может преодолеть многие первоначальные факторы, связанные с

плохим прогнозом. Доступные в настоящее время методы исследования очень чувствительны и недавние исследования продемонстрировали важность достижения МОБ [-] уже на уровне 10^{-6} , а также важность устойчивого МОБ [-] статуса. Прогноз пациентов с высоким риском, достигающих устойчивого негативного МОБ статуса, очень близок к прогнозу пациентов со стандартным риском. Комбинации DaraVRd и DaraKRd с успехом могут быть применены у пациентов с Double Hit или Triple Hit миеломой в качестве начальной терапии (3-4 цикла) с последующей АутоТГСК, консолидацией и переходом на поддерживающую терапию бортезомибом, но возможен и режим VRd или даратумумаб.

Что касается тандемной АутоТГСК, которая была предложена как способ преодоления неполного ответа на одну трансплантацию. Однако выполнение тандемной АутоТГСК связано с более выраженной токсичностью и высокой смертностью. Поэтому следует помнить о предварительной стратификации больных, что во многом определяет эффективность лечения. В частности, важны такие факторы, как возраст, цитогенетический риск, уровень бета-2 микроглобулина, глубина и длительность достигнутого после АутоТГСК-1 ответа. Пациенты со сверхвысоким риском, с общей выживаемостью менее двух лет, имеют признаки высокого риска, такие как цитогенетические/генетические аномалии или рецидив в течение одного года после АутоТГСК. Среди факторов риска ММ генетически-молекулярные изменения и ответ на лечение являются наиболее надежными предикторами исходов. Тандемная АутоТГСК рекомендуется для пациентов с высоким цитогенетическим риском и у пациентов, не достигших после первой трансплантации очень хорошего частичного или полного ответа. Рандомизированные клинические испытания показали превосходные показатели ответа, увеличение

выживаемости при правильном использовании тандемной АутоТГСК. В то же время, существуют опасения по поводу кумулятивной долгосрочной токсичности костного мозга от двойного высокодозного алкилирования. Учитывая быстро меняющуюся парадигму лечения и эффективность новых комбинаций агентов, вторую АутоТГСК можно разумно сохранить в резерве для пациентов в 1 рецидиве. Считается, что проведение АутоТГСК во второй линии является логическим подходом для пациентов, которые рецидивируют после первичной терапии, включающей в себя АутоТГСК, с продолжительностью ремиссии 36 месяцев [66].

Консолидация после АутоТГСК состоит из 2-4 циклов, обычно той же схемой терапии, используемой в индукции. Такая терапия проводится с целью улучшения глубины ответа и продления выживаемости. В нескольких рандомизированных исследованиях оценивались различные циклы консолидации после АутоТГСК, и все они показали нарастание глубины ответов, но не все обеспечили преимущества OS. В текущих испытаниях, например, в исследовании BMT-CTN 0702, оценивалась консолидация по протоколу RVD или выполнялась вторая АутоТГСК, проводилось сравнение с одиночной АутоТГСК или с последующей поддержкой леналидомидом. Показано преимущество выживаемости без прогрессирования после посттрансплантационной консолидации. Поэтому одним из вариантов лечения пациентов с высоким риском и тех, кто не достиг полного ответа после АутоТГСК, может быть применение от двух до четырех циклов консолидации триплетом RVD или квадриплетом DaraRVD, что более доступно и выгодно.

Подводя итог, мы с уверенностью можем констатировать, что будущее лечения ММ обнадуживает и обещает лучшие показатели ответа и улучшенную выживаемость за счет внедрения новых и рационально разработанных методов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК. 2016. – 504.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, Suppl 4. – P. iv52–61.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70. – P. 7–30.
4. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
6. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, N 9200. – P. 248-50
7. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. Bethesda: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed 24 Feb 2020.
8. Fonseca R., Usmani S.Z., Mehra M. et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. - *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1087-1098.
9. Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M. et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018// *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – Vol. 16. – P. 11–20.
10. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1)//*Вестник гематологии.* - 2022. - Т. 18, №2. - С. 4-26.
11. Dimopoulos M. A., Moreau P, Terpo E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals Oncology.* – 2021. – Vol. 32. – P. 309-322.
12. Shaji K. Kumar, Natalie S. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2020. – Vol. 18, N 12. – P. 1685–1717.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4.2022 — December 14, 2021/ Shaji K. Kumar, Natalie S. et al.
14. Михайлов Е.С., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С. Влияние возраста на результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой // *Биомедицинский журнал Medline.ru.* – 2021. – Т. 22, СТ. 36. – С. 527-539.
15. Mughtar E., Dingli D., Kumar S. et al., Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, N 11. – P. 1449-1455.
16. Charlson M. Sztatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index // *J Clin Epidemiol.* - 1994. – Vol. 47, N 11. – P. 1245-1251.
17. Saad A., Mahindra A., Zhang M.-J. et al., Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma // *Biol Blood Marrow Transplant.* - 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 402-408 e1.
18. Грицаев С.В., Кузьяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2017. – № 1. – С. 7–12.
19. Gertz M.A. Current status of stem cell mobilization // *Br. J. Haematol.* – 2010. – 150. – P. 647–662.
20. Milone G., Martino M., Spadaro A. et al. Plerixafor on-demand combined with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cells mobilization and harvest with no increase in costs // *Br. J. Haematol.* – 2014. – Vol. 164. – P. 113–123.
21. Costa L., Abbas J., Hogan K. et al. Growth factor plus preemptive ('just-in-time') plerixafor successfully mobilizes hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients despite prior lenalidomide exposure // *Bone. Marrow. Transplant.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1403–1408.
22. Martino M., Tripepi G., Messina G. et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, N 9. – P. 1197–11203.
23. Saini N., Bashir O., Milton D. et al. Busulfan and melphalan conditioning is superior to melphalan alone in autologous stem cell transplantation for high-risk MM // *Blood. Adv.* – 2020. – Vol. 4. – P. 4834–4837.
24. Roussel M., Lauwers-Cances V., Macro M. et al. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen in frontline multiple myeloma: an IFM randomized phase 3 study // *Blood.* 2022. – Vol. 139. – P. 2747–2757.
25. Costa L., Landau H., Chhabra S. et al. Phase 1/2 trial of carfilzomib plus high-dose melphalan preparative regimen for salvage autologous hematopoietic cell transplantation followed by maintenance carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1379–1385.
26. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 91–97.
27. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1875-1883.
28. Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for

- multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321 // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 929-936.
29. Moreau P, Facon T, Attal M. et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 731-735.
30. Palumbo A, Cavallo F, Gay F. et al., Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma // *N Engl J Med.* - 2014. Vol. 371, N 10. – P. 895-905.
31. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 679-686
32. Roussel M., Lauwers-Cances V, Robillard N. et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2712-2717.
33. Kumar S., Flinn I., Richardson P.G. et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma // *Blood.* – 2012. – Vol. 119. – P. 4375-4382.
34. Goicoechea E., Puig N., Cedenae M. et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma // *Blood.* 2021. – Vol. 137. – P. 49-60.
35. Чубукина Ж.В., Глазанова Т.В., Кострома И.И., Бубнова Л.Н., Грицаев С.В., Волошин С.В., Бессмельцев С.С. Динамика минимальной остаточной болезни у больных множественной миеломой до и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // *Вестник гематологии.* – 2019. – Т. 15, №3. – С. 71.
36. Attal M., Lauwers-Cances V, Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 76. – P. 1311-1320.
37. Cavo M., Gay F, Patriarca F. et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, Suppl 1. – P. 401.
38. Cavo M., Gay F, Beksac M. et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7. – P. e456-e468.
39. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S. et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, N3. – P. 343-350.
40. Gay F, Cerrato C., Petrucci M. et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, Suppl 15. – P. 8002.
41. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D. et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 1705-1720.
42. Rajkumar S.V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances // *Am J Hematol.* – 2016. – Vol. 91, N 1. – P. 90-100.
43. Бессмельцев С.С. Анти-CD38 моноклональные антитела в лечении рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы // *Вестник гематологии.* -2018. – Т. XIV, № 3. – С. 5-18.
44. Deckert J, Wetzel M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38 hematologic malignancies // *Clin Cancer Res.* - 2014. – Vol. 20, N17. – P. 4574-4583.
45. van de Donk W.C.J., Richardson P, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future // *Blood.* - 2018. – Vol. 131, N1. – P. 13-29.
46. Moreau P, Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 29-38.
47. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial // *Blood.* – 2020. – Vol. 136. – P. 936-945.
48. Landgren O, Hultcrantz M., Diamond B. et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* - 2021. – Vol. 7, N 6. – P. 862-868.
49. Costa L.J., Chhabra S., Medvedova E. et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone with Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *Journal of Clinical Oncology.* - Published online December 13, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01935.
50. Attal M., Harousseau J-L., Facon Th. et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349, N 26. – P. 2495-2502.
51. Cavo M. Tosi P, Zamagni E. et al., Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-

- cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study // *J Clin Oncol.* - 2007. - 25, N 17. - P. 2434-2441.
52. Kumar A. Kharfan-Dabaja M.A., Glasmacher A., Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* - 2009. - Vol. 101, N 2. - P. 100-106.
 53. Giralt S. Vesole D.H., George Somlo G. et al., Re: Tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* - 2009. - Vol. 101, N 13. - P. 964; author reply 966-967.
 54. Barlogie B., Attal M., Crowley J. et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences // *J Clin Oncol.* - 2010. - Vol. 28. - P. 1209-1214.
 55. Stadtmauer A., Pasquini M., Blackwell B. et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem auto-HCT with Len maintenance (TAM) and AutoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with Multiple Myeloma (MM): Primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial) // *ASH Annual meeting 2016 ; Late breaking Abstract.*
 56. Stadtmauer E.A., Pasquini M.C., Blackwell B. et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial // *J Clin Oncol.* - 2019. - Vol. 37. - P. 589-597.
 57. Hari P., Pasquini M., Stadtmauer E. et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of post autologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM) // *J Clin Oncol.* - 2020. - Vol. 38, Suppl 15. - P. 8506.
 58. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Multiple Myeloma, Version 3.2021/ Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al.
 59. Touzeau C., Perrot A., Hulin C. et al Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone as induction therapy in high-risk transplantat eligible newly diagnosed myeloma patients: results of the phase 2 study IFM 2018-04// *ASCO 2022, Abstract 8002*
 60. Cavo M., et al., Double vs single autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. 60th ASH Annual Meeting & Exposition, 2018: p. abstract 124.
 61. Fotaki V. ASH 2018 | Long-term follow-up of double vs single ASCT in patients with newly diagnosed multiple myeloma/ The 60th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting was held in San Diego, California, from 1–4 December 2018. On Saturday 1 December 2018, an oral abstract session was held entitled: Clinical Autologous Transplantation: Results: Multiple Myeloma: Upfront Autologous Transplantation, which focused on updates of advanced clinical trials for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM).
 62. Femand J. P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial // *Blood.* - 1998. - Vol. 92, N 9. - P. 3131–3136.
 63. Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321 // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24, N 6. - P. 929–936.
 64. Cook G., Liakopoulou E., Pearce R. et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry // *Biol Blood Marrow Transplant.* - 2011. - Vol. 17. - P. 1638- 1645.
 65. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myeloma (IFM/DFCI 2009 Trial) // *Blood.* - 2015. - Vol. 126. - P. 391.
 66. Rajkumar S.V., Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms // *Blood Cancer Journal.* - 2020. - Vol. 94. - P. 2-10.

Голенков А.К.¹, Митина Т.А.¹, Клинушкина Е.Ф.¹, Катаева Е.В.¹, Чуksина Ю.Ю.¹, Черных Ю.Б.¹, Трифонова Е.В.¹, Захаров С.Г.¹, Высоцкая Л.Л.¹, Белоусов К.А.¹, Марьяна С.А.³, Зулкарнаев А.Б.¹, Варданян Р.В.¹, Мадзяра О.П.¹, Когарко И.Н.², Когарко Б.С.²

¹ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва;
²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва; ЗФГБУ НМИЦ "Гематологии" МЗ РФ, Москва

КОРРЕЛЯЦИИ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ С БИОХИМИЧЕСКИМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Резюме.

Метод определения свободных легких цепей (СЛЦ) является высоко чувствительным, быстрым и относительно простым диагностическим исследованием при множественной миеломе (ММ). Многими исследованиями была показана прогностическая и диагностическая ценность определения концентраций и отношения κ/λ СЛЦ. В нашем исследовании предпринято изучение корреляций значений СЛЦ и их κ/λ отношения с другими иммунологическими и биохимическими показателями у больных с ММ. В исследование включено 56 больных с ММ. Проводился анализ групп больных с IgG ММ (n=36), миеломой Бенс-Джонса (Bj ММ) (n=12) и IgA (n=8) ММ. Определяли значения и достоверность корреляций параметров общего белка (ОБ), иммуноглобулинов 3 основных классов (IgG, IgA, IgM), β 2-микроглобулина (β 2M), С-реактивного белка (СРБ), концентрации парапротеина (PIg), свободных легких цепей κ и λ (СЛЦ), κ/λ отношения. У больных с IgG ММ отмечались достоверные значения корреляций ОБ и IgG (R 0,60; p<0,05); β 2M и IgG (R 0,55; p=0,02); концентра-

ции PIg и IgG (R 0,90; p<0,05); поликлональных IgM и IgA (R 0,60; p<0,05); опухолевых СЛЦ λ и IgM при IgG λ ММ (R 0,50; p=0,001); концентрации PIg и ОБ (R 0,70; p<0,05); СРБ и ОБ (R -0,60; p=0,04); СЛЦ κ и λ (R -0,53; p=0,0007); κ/λ -отношением и λ СЛЦ (R -0,70; p<0,05). У больных с Bj ММ достоверные корреляции получены при оценке κ/λ отношения и κ СЛЦ (R 0,70; p=0,02); κ/λ отношения и λ СЛЦ (R -0,80; p=0,0004); κ/λ СЛЦ и поликлонального IgA (R -0,60; p=0,05); поликлональных IgA и IgM (R 0,60; p=0,05). У больных с IgA ММ достоверные корреляции получены между κ/λ отношением и поликлональным IgG (R -0,76; p=0,03); κ/λ отношением и κ -СЛЦ (R 0,97; p=0,02); PIg и клональным IgA (R 0,89; p=0,02). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал иммуносупрессивное влияние опухоли на нормальные антителопродуценты при ММ, а также связь PIg с β 2-микроглобулином, являющимся важным прогностическим маркером при IgG ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи, иммуноглобулины, β 2-микроглобулин, С-реактивный белок

Golenkov A.K.¹, Mitina T.A.¹, Klinushkina E.F.¹, Kataeva E.V.¹, Chuksina Yu.Yu.¹, Chernykh Yu.B.¹, Trifonova E.V.¹, Zakharov S.G.¹, Vysotskaya L.L.¹, Belousov K.A.¹, Maryina S.A.³, Zulkarnaev A.B.¹, Vardanyan R.V.¹, Madzyara O.P.¹, Kogarko I.N.², Kogarko B.S.²

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow;

²Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow;

³FGBU NMRC "Hematology", Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

CORRELATION OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS WITH BIOCHEMICAL AND IMMUNOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Abstract.

The free light chain assay (FLC) is a highly sensitive, fast, and relatively simple diagnostic test for multiple myeloma (MM). Many studies have shown the prognostic and diagnostic value of determining the concentrations and ratios of FLC. In our study, we have undertaken to study the correlations of FLC values and their relationship with other immunological and biochemical parameters in patients with MM. The study included 56 patients. Groups of patients with IgG (n=36), Bence-Jones (Bj) (n=12) and IgA (n=8) MM were analyzed. The values and reliability of correlations of parameters of total protein (TP), immunoglobulins of 3 main classes (IgG, IgA, IgM), β 2-microglobulin (β 2M),

C-reactive protein (CRP), concentration and isotype of paraprotein (PIg), free light chains, κ and λ (FLC), κ/λ ratios were determined. In patients with IgG MM, there were significant correlations between TP and IgG (R 0.60; p<0.05); β 2M and IgG (R 0.55; p=0.02); PIg and IgG concentrations (R 0.90; p<0.05); polyclonal IgM and IgA (0.60; p<0.05); tumor FLC λ and IgM at IgG λ MM (R 0.50; p=0.001); PIg and TP concentrations (R 0.7; p<0.05); CRP and TP (R -0.60; p=0.04); FLC κ and λ (R -0.53; p=0.0007); κ/λ -ratio and λ FLC (R -0.70; p<0.05). In patients with Bj MM, significant correlations were obtained by assessing the κ/λ ratio and κ FLC (R 0.70; p=0.02); κ/λ ratio and λ FLC (R -0.80; p=0.0004); κ/λ of FLC and polyclonal IgA (R -0.60; p=0.05); polyclonal

IgA and IgM (R 0.60; p=0.05). In patients with IgA MM, significant correlations were obtained between the κ/λ ratio and polyclonal IgG (R -0.76; p=0.03); κ/λ ratio and κ -FLC (R 0.97; p=0.02); PIg and clonal IgA (R 0.89; p=0.02). The correlation analysis demonstrated the immunosuppressive effect of the tumor on normal

antibody producers in MM, as well as the association of the paraprotein with β 2-microglobulin, which is an important prognostic marker in IgG MM.

Keywords: multiple myeloma, free light chains, immunoglobulins, β 2-microglobulin, C-reactive protein

Введение

Метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ основан на способности специальных диагностических антител реагировать со скрытыми детерминантами легких цепей Ig. В процессе синтеза полной (интактной) молекулы Ig в антителопродуцирующей клетке создается избыток легких цепей, которые можно определить в циркуляции. В полной молекуле Ig легкие цепи прочно связаны с тяжелыми цепями (две легкие и две тяжелые цепи) и изотип полной молекулы Ig по легким цепям можно определить с помощью диагностических антител к поверхностным детерминантам легкой цепи. Однако эти антитела не могут различить циркулирующие СЛЦ и легкие цепи, интегрированные в полную молекулу Ig. Методические возможности определения циркулирующих СЛЦ (FreeLight Assay) послужили основанием для изучения их функции и клинического значения в гематологии и терапии. В гематологии применение данного метода касалось в основном парапротеинемий, где изменения белкового обмена были минимальными и не могли быть установлены стандартами иммунохимическими методами. Это касалось несекретирующей MM, перехода моноклональной гаммапатии неясного значения (MGUS) в MM, B λ MM, AL-амилоидоза. Изучение СЛЦ при MM с интактной молекулой PIg позволило рассматривать этот метод как альтернативу стандартным иммунохимическим методикам, имеющий более высокую точность и скорость получения результатов [1].

В наших предшествующих работах важные данные были получены при анализе отношений концентраций СЛЦ в ликворе и сыворотке при MM, что позволяло прогнозировать опухолевые поражения ЦНС [2]. Высокие значения СЛЦ в крови у больных B λ MM можно расценивать как серьезный риск поражения почек еще до наступления протеинурии перегрузки [1].

Большой интерес представляли работы по изучению чувствительности к велкейду у больных MM за счет короткого периода полураспада СЛЦ (2-4 часа). Если после введения больному велкейда концентрация опухолевой СЛЦ снижалась через сутки на 30%, то полученный результат расценивался как чувствительность к препарату [1]. Более высокая чувствительность метода FreeLight, чем стандартные иммунохимические методики, позволила использовать его для диагностики строго полного ответа в международных оценочных системах [3]. В последнее время метод FreeLight стали использовать для

оценки эффективности противоопухолевой ХТ при ХЛЛ у тех больных (около 50%), где определялся клональный характер СЛЦ [4]. Наряду с этим появились публикации, свидетельствующие о прогностическом значении поликлональных СЛЦ при ХЛЛ при отсутствии признаков СЛЦ опухолевого клона [5].

В наших исследованиях было показано, что повышенная сумма концентраций поликлональных СЛЦ у больных ХЛЛ без СЛЦ клона сопровождалась более коротким временем до начала химиотерапии [6]. Учитывая изложенное, становится очевидным, что роль СЛЦ в диагностике MM и ХЛЛ не ограничивается характеристикой опухолевого роста, но также имеет более широкое прогностическое значение. В связи с этим было предпринято настоящее исследование, направленное на изучение концентрации СЛЦ и κ/λ отношение у больных MM в сравнении с другими иммунологическими и биохимическими показателями крови для установления закономерных корреляций между ними.

Методы исследования

В исследование включено 56 больных MM (32 - мужчины; 24 - женщины) в возрасте 58 лет (40-71). Впервые диагностированная MM установлена у 10 больных, остальным проводилось химиотерапевтическое лечение с достижением противоопухолевого ответа, который определяли по концентрациям PIg в сыворотке: IgG MM (n=36) – 13,7 г/л (1,0-65,0); B λ MM (n=12) – 2,3 г/л (1,0-8,4); IgA MM (n=8) – 6,7 г/л (1,0-11,5). Исследование проводили однократно с определением ОБ, иммуноглобулинов 3 основных классов (IgG, IgA, IgM), β 2М, СРБ, концентрации и изотипа PIg. При этом применяли методы, которые являлись стандартными в лабораторной практике клинических учреждений. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов сыворотки крови определяли на иммунохимическом анализаторе Immage 800 Beckman Coulter, США с использованием поликлональных диагностических антисывороток отдельно против κ и λ (Binding Site, Англия) с вычислением κ/λ отношения. Статистический анализ проводили по критерию ранговой корреляции Спирмена с вычислением корреляционных коэффициентов с подтверждением достоверности результатов, которые были отобраны для анализа.

Результаты

Основываясь на данных, представленных в таблицах 1 и 2, были выделены достоверные корреляции указанных показателей при IgG MM (IgG κ – 26; IgG λ – 10).

Таблица 1

Значения корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 36 больных с IgG MM.

| IgG | IgA | IgM | ОБ | β 2М | к | λ | к/λ | конц PИg г/л | СРБ | |
|-------------|----------|----------|----------|------------|----------|-----------|----------|--------------|----------|----------|
| IgG | 1 | -0,18041 | 0,043335 | 0,675455 | 0,552941 | 0,128725 | 0,065911 | 0,035271 | 0,937784 | -0,3989 |
| IgA | -0,18041 | 1 | 0,598196 | -0,04814 | -0,19868 | 0,18581 | 0,17655 | 0,039209 | -0,28894 | 0,297521 |
| IgM | 0,043335 | 0,598196 | 1 | -0,03111 | 0,019132 | -0,12259 | 0,499807 | -0,29747 | -0,00858 | 0,249311 |
| ОБ | 0,675455 | -0,04814 | -0,03111 | 1 | 0,071556 | 0,190795 | -0,09206 | 0,103347 | 0,711632 | -0,6 |
| β 2-m | 0,552941 | -0,19868 | 0,019132 | 0,071556 | 1 | 0,070588 | 0,129412 | 0,017647 | 0,412088 | -0,0055 |
| к | 0,128725 | 0,18581 | -0,12259 | 0,190795 | 0,070588 | 1 | -0,53768 | 0,914146 | 0,110909 | -0,37414 |
| λ | 0,065911 | 0,17655 | 0,499807 | -0,09206 | 0,129412 | -0,53768 | 1 | -0,7775 | 0,102955 | 0,167813 |
| к/λ | 0,035271 | 0,039209 | -0,29747 | 0,103347 | 0,017647 | 0,914146 | -0,7775 | 1 | 0,008469 | -0,27235 |
| PИg г/л | 0,937784 | -0,28894 | -0,00858 | 0,711632 | 0,412088 | 0,110909 | 0,102955 | 0,008469 | 1 | -0,57859 |
| СРБ | -0,3989 | 0,297521 | 0,249311 | -0,6 | -0,0055 | -0,37414 | 0,167813 | -0,27235 | -0,57859 | 1 |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; β 2М – β 2-микροглобулин; к – свободная легкая цепь (к-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ -изотип); к/λ – отношение СЛЦ; конц PИg г/л – концентрация парапρωтеина; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 2

Достоверность корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 36 больных с IgG MM.

| | IgG | IgA | IgM | ОБ | β 2-m | к | λ | к/λ | конц PИg г/л | СРБ |
|-------------|----------|----------|----------|----------|-------------|----------|-----------|----------|--------------|----------|
| IgG | | 0,292365 | 0,801849 | <0,05 | 0,02854 | 0,454331 | 0,702515 | 0,838183 | <0,05 | 0,176931 |
| IgA | 0,292365 | | 0,000117 | 0,790207 | 0,457778 | 0,277923 | 0,302993 | 0,820392 | 0,114912 | 0,320196 |
| IgM | 0,801849 | 0,000117 | | 0,863755 | 0,945498 | 0,476282 | 0,001911 | 0,078076 | 0,963482 | 0,406457 |
| ОБ | <0,05 | 0,790207 | 0,863755 | | 0,799685 | 0,287518 | 0,610383 | 0,567098 | <0,05 | 0,042359 |
| β 2-m | 0,02854 | 0,457778 | 0,945498 | 0,799685 | | 0,796678 | 0,632692 | 0,951973 | 0,163472 | 0,988865 |
| к | 0,454331 | 0,277923 | 0,476282 | 0,287518 | 0,796678 | | 0,00072 | <0,05 | 0,552526 | 0,206948 |
| λ | 0,702515 | 0,302993 | 0,001911 | 0,610383 | 0,632692 | 0,00072 | | 2,43E-08 | 0,581539 | 0,581423 |
| к/λ | 0,838183 | 0,820392 | 0,078076 | 0,567098 | 0,951973 | <0,05 | <0,05 | | 0,963933 | 0,465333 |
| PИg г/л | <0,05 | 0,114912 | 0,963482 | <0,05 | 0,163472 | 0,552526 | 0,581539 | 0,963933 | | 0,066317 |
| СРБ | 0,176931 | 0,320196 | 0,406457 | 0,042359 | 0,988865 | 0,206948 | 0,581423 | 0,465333 | 0,066317 | |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; β 2М – β 2-микροглобулин; к – свободная легкая цепь (к-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ -изотип); к/λ – отношение СЛЦ; конц PИg г/л – концентрация парапρωтеина; СРБ – С-реактивный белок.

Следует отметить достоверные значения корреляций ОБ и IgG (R 0,60; p <0,05). Достоверными были значения корреляций β 2М и IgG (R 0,55; p=0,02). Концентрация PИg и IgG также характеризовалась высокой достоверностью (R 0,90; p <0,05). Поликлональные IgM и IgA характеризовались высокими значениями корреляций (R 0,60; p <0,05). Опухолевая СЛЦ λ и IgM при IgGλ MM были связаны между собой достоверными корреляциями (R 0,50; p=0,001).

Концентрация PИg и ОБ были связаны достоверными значениями (R 0,70; p <0,05). Биохимический показатель СРБ был достоверно связан с концентрацией ОБ (R -0,60; p=0,04). Обратная зависимость была установлена между СЛЦ к и λ (R -0,53; p=0,0007) и к/λ-отношением и λ СЛЦ (R -0,70; p <0,05).

В таблицах 3 и 4 представлены значения корреляций и их достоверность между исследуемыми показателями у 12 больных с B μ MM (B μ к – 6; B μ λ – 6).

Таблица 3

Значения корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 12 больных с Вj MM.

| | IgG | IgA | IgM | ОБ | B2-m | κ | λ | κ/λ | конц P Ig г/л | СРБ |
|----------|----------|----------|----------|----------|------|----------|----------|----------|---------------|----------|
| IgG | 1 | 0,496503 | -0,06294 | 0,714286 | -1 | -0,06993 | 0,356643 | -0,29072 | 0,7 | 0,3 |
| IgA | 0,496503 | 1 | 0,566434 | -0,03571 | -0,5 | 0,29371 | 0,468531 | -0,57443 | -0,2 | -0,1 |
| IgM | -0,06294 | 0,566434 | 1 | -0,39286 | -0,5 | -0,43357 | 0,097902 | -0,3993 | -0,9 | -0,5 |
| ОБ | 0,714286 | -0,03571 | -0,39286 | 1 | | 0,357143 | -0,07143 | 0,126131 | 0,8 | |
| B2-m | -1 | -0,5 | -0,5 | | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | | |
| κ | -0,06993 | 0,29371 | -0,43357 | 0,357143 | 1 | 1 | -0,42657 | 0,679511 | 0,7 | 0,5 |
| λ | 0,356643 | 0,468531 | 0,097902 | -0,07143 | 0,5 | -0,42657 | 1 | -0,87216 | 0,2 | 0,1 |
| κ/λ | -0,29072 | -0,57443 | -0,3993 | 0,126131 | 0,5 | 0,679511 | -0,87216 | 1 | 0,153897 | 0,410391 |
| P Ig г/л | 0,7 | -0,2 | -0,9 | 0,8 | | 0,7 | 0,2 | 0,153897 | 1 | |
| СРБ | 0,3 | -0,1 | -0,5 | | | 0,5 | 0,1 | 0,410391 | | 1 |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; β2M – β2-микροглобулин; κ – свободная легкая цепь (κ-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ-изотип); κ/λ – отношение СЛЦ; конц P Ig г/л – концентрация парапротеина; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 4

Достоверность корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 12 больных с Вj MM.

| | IgG | IgA | IgM | ОБ | B2-m | κ | λ | κ/λ | конц P Ig г/л | СРБ |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------|----------|
| IgG | | 0,104138 | 0,851456 | 0,088095 | 0,333333 | 0,834618 | 0,255964 | 0,356686 | 0,233333 | 0,683333 |
| IgA | 0,104138 | | 0,059053 | 0,963492 | 1 | 0,354539 | 0,127507 | 0,054075 | 0,783333 | 0,95 |
| IgM | 0,851456 | 0,059053 | | 0,395635 | 1 | 0,161609 | 0,766437 | 0,19781 | 0,083333 | 0,45 |
| ОБ | 0,088095 | 0,963492 | 0,395635 | | | 0,444444 | 0,906349 | 0,8 | 0,133333 | 0,75 |
| B2-m | 0,333333 | 1 | 1 | | | 0,333333 | 1 | 1 | | |
| κ | 0,834618 | 0,354539 | 0,161609 | 0,444444 | 0,333333 | | 0,168896 | 0,017895 | 0,233333 | 0,45 |
| λ | 0,255964 | 0,127507 | 0,766437 | 0,906349 | 1 | 0,168896 | | 0,000434 | 0,783333 | 0,95 |
| κ/λ | 0,356686 | 0,054075 | 0,19781 | 0,8 | 1 | 0,017895 | 0,000434 | | 0,833333 | 0,5 |
| P Ig г/л | 0,233333 | 0,783333 | 0,083333 | 0,133333 | | 0,233333 | 0,783333 | 0,833333 | | |
| СРБ | 0,683333 | 0,95 | 0,45 | 0,75 | | 0,45 | 0,95 | 0,5 | | |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; β2M – β2-микροглобулин; κ – свободная легкая цепь (κ-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ-изотип); κ/λ – отношение СЛЦ; конц P Ig г/л – концентрация парапротеина; СРБ – С-реактивный белок.

Среди исследуемых 12 больных у 6 диагностирована Вjκ и у 6 Вjλ MM. При анализе корреляций установлено, что достаточно высокие и достоверные корреляции были получены при оценке κ/λ отношения СЛЦ и κ СЛЦ (R 0,70; p=0,02), а также при анализе κ/λ отношения СЛЦ и λ СЛЦ (R -0,80; p=0,0004). Отношение κ/λ СЛЦ было достоверно связано с поликлональным IgA (R -0,60; p=0,05). Поликлональные IgA и IgM также были связаны достоверными

корреляциями (R 0,60; p=0,05).

В таблицах 5 и 6 представлены результаты и достоверность корреляций исследуемых показателей у 8 больных с IgA MM. Среди них у 7 диагностирован IgA κ и у 1 IgA λ изотипы P ig.

Значения корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 8 больных с IgA MM.

| | IgG | IgA | IgM | ОБ | B2-m | κ | λ | κ/λ | конц P Ig г/л | СРБ |
|----------|----------|----------|----------|----------|------|----------|----------|----------|---------------|----------|
| IgG | 1 | 0,496503 | -0,06294 | 0,714286 | -1 | -0,06993 | 0,356643 | -0,29072 | 0,7 | 0,3 |
| IgA | 0,496503 | 1 | 0,566434 | -0,03571 | -0,5 | -0,29371 | 0,468531 | -0,57443 | -0,2 | -0,1 |
| IgM | -0,06294 | 0,566434 | 1 | -0,39286 | -0,5 | -0,43357 | 0,097902 | -0,3993 | -0,9 | -0,5 |
| ОБ | 0,714286 | -0,03571 | -0,39286 | 1 | | 0,357143 | -0,07143 | 0,126131 | 0,8 | -0,4 |
| B2-m | -1 | -0,5 | -0,5 | | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | | |
| κ | -0,06993 | -0,29371 | -0,43357 | 0,357143 | 1 | 1 | -0,42657 | 0,679511 | 0,7 | 0,5 |
| λ | 0,356643 | 0,468531 | 0,097902 | -0,07143 | 0,5 | -0,42657 | 1 | -0,87216 | 0,2 | 0,1 |
| κ/λ | -0,29072 | -0,57443 | -0,3993 | 0,126131 | 0,5 | 0,679511 | -0,87216 | 1 | 0,153897 | 0,410391 |
| P Ig г/л | 0,7 | -0,2 | -0,9 | 0,8 | | 0,7 | 0,2 | 0,153897 | 1 | |
| СРБ | 0,3 | -0,1 | -0,5 | -0,4 | | 0,5 | 0,1 | 0,410391 | | 1 |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; β2M – β2-микροглобулин; κ – свободная легкая цепь (κ-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ-изотип); κ/λ – отношение СЛЦ; конц P Ig г/л – концентрация парапротеина; СРБ – С-реактивный белок.

Достоверность корреляций СЛЦ с иммунологическими и биохимическими показателями крови у 8 больных с IgA MM.

| | IgG | IgA | IgM | ОБ | κ | λ | κ/λ | конц P Ig г/л |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------|
| IgG | | 0,945337 | 0,399603 | 0,372222 | 0,071726 | 0,345833 | 0,03254 | 0,616667 |
| IgA | 0,945337 | | 0,26746 | 0,285714 | 0,752034 | 0,500794 | 0,793006 | 0,027778 |
| IgM | 0,399603 | 0,26746 | | | | | | |
| ОБ | 0,372222 | 0,285714 | 0,822222 | | 0,852381 | 0,892063 | 0,892381 | 0,397222 |
| κ | 0,071726 | 0,752034 | 0,619097 | 0,852381 | | 0,083085 | 0,000397 | 0,155556 |
| λ | 0,345833 | 0,500794 | 0,536409 | 0,892063 | 0,083085 | | 0,132292 | 0,75 |
| κ/λ | 0,03254 | 0,793006 | 0,500794 | 0,892381 | 0,000397 | 0,132292 | | 0,155566 |
| P Ig г/л | 0,616667 | 0,027778 | 0,511111 | 0,397222 | 0,155556 | 0,75 | 0,155566 | |

Примечания: IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины с интактной молекулой; ОБ – общий белок; κ – свободная легкая цепь (κ-изотип); λ – свободная легкая цепь (λ-изотип); κ/λ – отношение СЛЦ; конц P Ig г/л – концентрация парапротеина.

Следует отметить высокие и достоверные корреляции между κ/λ отношением СЛЦ и поликлональным IgG (R -0,76; p=0,03), а также отношением СЛЦ κ/λ и СЛЦ κ изотипа (R 0,97; p=0,02). Концентрация P Ig и клонального IgA имели достоверную взаимосвязь (R 0,89; p=0,02).

Обсуждение

У 56 больных с MM проведен корреляционный анализ значений циркулирующих СЛЦ и κ/λ отношений с иммунологическими и биохимическими

показателями крови, включающими концентрации ОБ, P Ig, иммуноглобулинов 3 классов (IgG, IgA, IgM), β2M, СРБ. При IgG MM (IgG κ – 26, IgG λ – 10) корреляции κ/λ отношения и к СЛЦ свидетельствуют об их клональном характере. Обратная зависимость между концентрациями СЛЦ κ и λ свидетельствует о супрессивном влиянии опухоли на нормальные антителопродукты. Важна взаимосвязь между СЛЦ λ и поликлональным IgM, которая свидетельствует о том, что при IgG λ MM СЛЦ λ опухолевого фенотипа активирует поликлональные IgM антителопродукты.

центры. Значения поликлональных IgM и IgA находятся в прямой зависимости, что свидетельствует об их синхронных колебаниях, связанных со стимулирующим или иммуносупрессивным влиянием на антителопродуценты. Установленная положительная корреляция между IgG и β 2М свидетельствует о том, что важный прогностический маркер для ММ, каким является β 2М, связан с P_{IgG}. Концентрации P_{Ig} и IgG находились в прямой зависимости. Аналогичные результаты были получены при анализе ОБ и IgG, и ОБ и P_{Ig}. Обратная зависимость между значениями ОБ и СРБ связана с высокой активностью и интоксикацией основного заболевания, влияющих на синтез альбумина и СРБ печенью. Это подтверждается положительными корреляциями ОБ и P_{Ig}.

Анализ корреляций исследуемых иммунологических и биохимических показателей крови при V_j ММ (n=12; κ – 6, λ – 6) выявил значимые связи между κ/λ СЛЦ и λ СЛЦ и отрицательные значения корреляций κ/λ отношения и λ СЛЦ. Эти показатели были связаны с изотипами V_j ММ (κ или λ), а также указывали на иммуносупрессию клоновыми продуцентами СЛЦ на нормальные продуценты СЛЦ κ и λ изотипов соответственно. Установленная отрицательная корреляция между отношением κ/λ СЛЦ и поликлональным IgA свидетельствует о супрессивном влиянии опухолевого клона κ изотипа на нормальные IgA антителопродуценты. Поликлональные IgA и IgM находились в прямой зависимости, и изменение их концентраций было связано с колебаниями супрессивного влияния опухоли на гуморальный иммунитет. При изучении иммунологических и биохимических показателей крови у больных IgA ММ (κ – 7, λ – 1) установлена обратная зависимость между κ/λ отношением и поликлональным IgG. Это сви-

детельствует о супрессивном влиянии опухоли на поликлональные (нормальные) IgG антителопродуценты, что имеет большое значение при обсуждении иммунодефицитного синдрома при ММ, так как IgG изотип является доминирующим среди других изотипов Ig. Положительные корреляции P_{Ig} и IgA свидетельствует о том, что P_{Ig} представлены IgA изотипом. Положительные корреляции κ/λ и κ СЛЦ свидетельствуют о преобладании концентраций κ СЛЦ в κ/λ отношении.

Заключение

Таким образом, проведенный корреляционный анализ СЛЦ, а также иммунологических и биохимических показателей крови показал иммуносупрессивное влияние опухоли, определяемое по концентрации СЛЦ, на нормальные антителопродуценты при ММ. Важный прогностический маркер при ММ, каким является β 2М, был связан с P_{Ig} при IgG ММ. Обратная зависимость между ОБ, который связан с P_{Ig} при IgG ММ и СРБ обусловлена снижением синтеза печенью альбумина и СРБ.

Конфликт интересов отсутствует

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 результатов: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голенков А.А. Барышников А.Ю., Караулов А.В., Митина Т.А. Лечение множественной миеломы; Москва, 2009, 125 с.
2. Голенков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Катаева Е.В. и др. Сравнительный анализ концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови и спинномозговой жидкости при множественной миеломе, осложненной опухолевой миелорадикулопатией // Гематология, трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, №1. - С.24-31.
3. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) // Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, №2. - С. 4-26.
4. Martin W, Abraham R, Shanafelt T, et al. Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia // Transl Res. – 2007. – Vol. 149, N 4. – P. 231-235.
5. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 10. – P. 2821-2826.
6. Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В. и др. Прогностическое значение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом // Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, №2. - С 27-33.

Бабаханова Н.Н., Ибрагимова С.З., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.

Детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Узбекистан, Ташкент), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан, Ташкент), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Узбекистан, Ташкент)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЛИНАТУМОМАБА ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ (клинический случай)

Резюме

Цель исследования – оценка эффективности блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе у детей. Описан клинический случай пациентки 16 лет, поступившая 10.03.2022 г. на стационарное обследование и лечение в 1-е детское отделение в детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГО и КИ, Узбекистан, г. Ташкент), где верифицирован диагноз острый лимфобластный лейкоз на основании комплекса данных клинико-лабораторных исследований. Проводились ком-

плексные стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Проведенное исследование показало, что применение препарата блинатумомаб («блинцит») при ОЛЛ позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, общий анализ крови, миелограмма, бласты, полихимиотерапия, блинотубумаб, клинико-гематологическая ремиссия.

Babakhanova N.N., Ibragimova S.Z., Matkarimova D.S., Boboev K.T.

Children's Center for Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Uzbekistan, Tashkent), Tashkent Medical Academy (Uzbekistan, Tashkent), Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Uzbekistan, Tashkent)

EXPERIENCE WITH THE USE OF BLINATUMOMAB IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

Abstract

Evaluation of the effectiveness of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia in children. The material for the study was patient N., 16 years old, who was admitted on March 10, 2022 for inpatient examination and treatment in the 1st children's department at the Children's Center for Hematology, Oncology and Clinical Immunology (DCGOI, Uzbekistan, Tashkent), where diagnosis of acute lymphoblastic leukemia based on a set of data from clinical and laboratory studies.

Comprehensive standard clinical, laboratory and instrumental studies were conducted. The study showed that after the use of the drug blinatumomab ("blincyto") in ALL, it is possible to achieve a complete clinical and hematological remission of the disease.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, complete blood count, myelogram, blasts, polychemotherapy, blinatumomab, clinical and hematological remission.

Введение. Острые лейкозы (ОЛ) представляют гетерогенную группу злокачественных заболеваний системы кроветворения [1,2], которые характеризуются появлением опухолевого клона из клеток-предшественников лимфоидной или миелоидной линии дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов и приводящего к вытеснению нормальных элементов гемопоэза с последующей инфильтрацией различных тканей и органов [3,4]. Являясь наиболее часто встречаемой злокачественной неоплазией (38-40%) в детском и подростковом возрасте, ОЛ в своём естественном течении неизбежно приводят к фатальному исходу [1,5]. При этом в структуре всех ОЛ среди детей по частоте встречаемости доминирует лимфобластная форма заболевания (ОЛЛ), доля которого достигает 76-85% [6,7], что связано с высокой

напряженностью пролиферативных процессов у детей, на фоне которых повышается предрасположенность к возникновению спонтанных мутаций лимфоцитов [8,9].

Одним из наиболее значимых достижений современной медицины является высокая эффективность полихимиотерапии (ПХТ) у детей с ОЛЛ, которая позволяет добиться излечения у 80% пациентов [10]. Между тем, у оставшейся части пациентов положительных результатов лечения добиться не удается [11]. Все это подтверждает необходимость поиска новых лекарственных средств и разработки наиболее действенных протоколов ПХТ для достижения излечения резистентных к существующим протоколам лечения случаев заболевания.

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка эффективности блинатумомаба при

остром лимфобластном лейкозе у детей.

Материал и методы. Объектом исследования послужила пациентка Н. 16 лет, поступившая 10.03.2022 на стационарное обследование и лечение в 1-е детское отделение в детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГОи КИ, Узбекистан, г. Ташкент) с диагнозом острый лейкоз.

Методы исследования включали проведение общего клинического анализа крови (ОАК), подсчет миелограммы, биохимический анализ крови (БАК), коагулограмму, общий анализ мочи (ОАМ), ПЦР исследование на HBs и HCV, FISH и инструментальное исследование (УЗИ органов брюшной полости).

Результаты. Пациентка поступила в отделение 10.03.2022 в тяжёлом состоянии с жалобами на слабость, вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита, повышение температуры.

Из анамнеза выявлено, что заболевание началось в феврале 2022 г. с повышения температуры тела до 38.5оС и першения в горле, в связи с чем была обследована у врача-оториноларинголога, который назначил антибиотикотерапию. На фоне антибиотикотерапии першение в горле прошло, однако повышение температуры до 37.5оС сохранялось, к тому же присоединилось головокружение, слабость и вялость. По рекомендации участкового врача сдан анализ на ОАК, в котором обнаружено увеличение количества лейкоцитов до $40,5 \times 10^9$ /л. После обследования в консультативной поликлинике ДЦГО и КИ с выявленным в миелограмме бластозом (88%) госпитализирована с диагнозом острый лейкоз в 1-е детское отделение ДЦГО и КИ (Узбекистан, г. Ташкент).

При объективном осмотре общее состояние больной тяжелое за счёт основного заболевания, сознание ясное, на осмотр и манипуляции реагирует адекватно. Кожа и видимые слизистые бледной окраски, чистые. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Периферические подчелюстные и подмышечные лимфоузлы мелкие (0,3 см), мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Дыхание свободное через нос, зев слегка гиперемирован без налёта, миндалины увеличены, на вид рыхлые. В легких аускультативно – жестковатое дыхание, перкуторно – ясный легочной звук. Тоны сердца приглушены, умеренная тахикардия, границы сердца в пределах возрастных норм. Пульс 78 ударов в мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД – 100/70 мм рт. ст. В ротовой полости – явления стоматита в виде единичных высыпаний, язык влажный, чистый. Живот округлой формы при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка у края реберной дуги, не чувствительные. Аускультативно перистальтика кишечника сохранена. Стул 1 раз в сутки, без патологических примесей. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Диурез не нарушен, моча

соломенно-желтого цвета.

В ОАК от 10.03.22: гемоглобин (Гб) – 106,0 г/л, эритроциты – $3,50 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – $55,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $40,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 45%, лимфоциты – 88%, моноциты – 2%, СОЭ – 35 мм/час. 11.03.2022 с диагностической целью пациентке произведена пункция костного мозга (КМ) из задне-верхней ости подвздошной кости. В миелограмме от 11.03.2022: пунктат умеренно богат миелокариоцитами, состав его мономорфный, имеется тотальная (95,2%) инфильтрация КМ бластными клетками, которые по морфологии могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам типа L1. Нормальные ростки резко сужены, практически отсутствуют. При цитохимическом исследовании бластных клеток КМ реакция на миелопероксидазу отрицательная. Заключение: картина КМ соответствует диагнозу «острый лейкоз». По морфохимическим особенностям бластные клетки могут быть отнесены к лимфобластам. Все ростки костномозгового кроветворения редуцированы.

Результаты FISH анализа от 11.03.2022: FISH-транслокации не обнаружены.

Анализ ликвора от 12.03.2022: бесцветный, прозрачный, белок – 0,033%, лейкоциты – 0-1, эритроциты – 0.

С согласия родителей начата полихимиотерапия (ПХТ) по программе ОЛЛ-МБ-2015 с 14.03.2022, курс индукционной терапии группы С (дексаметазон 9,0 мг внутрь по схеме, винкристин 2,0 мг в/в №4 (22.03; 29.03; 5.04; 12.04), даунорубин 70 мг в/в №2); онкаспар 2,5 мг в/в капельно 25.03.2022.

Инtrateкально произведено введение метотрексата 12 мг, цитозара 50 мг, преднизолона 10 мг №5 (14.03; 22.03; 29.03; 5.04; 12.04.2022).

Сопроводительная терапия включала введение цефтриаксона 2 г x 2 раза в день в/в, флуконазола 100 мл (200 мг) x 1 раз в день в/в.

В биохимическом анализе крови от 15.03.2022 г. обнаружено повышение глюкозы в крови до еды – 7,3 ммоль/л и после еды – 10,2 ммоль/л. В связи с этим 18.03.2022 проконсультирована эндокринологом и установлен диагноз: гипергликемический синдром.

С 28.03.2022 у пациентки наблюдалось повышение температуры тела до 37,5-37,6о С. К лечению добавлен амфотерицин В по 50 мл в/в в течение 6 часов.

В миелограмме на 15-й день ПХТ от 24.03.2022: пунктат КМ малоклеточный, бласты – 43,6%; лимфоциты – 16,8%, мегакариоцитов не найдено.

В миелограмме на 36-й день ПХТ от 21.04.2022: пунктат КМ малоклеточный, подсчитано из 2-х препаратов 100 клеток; бласты – 2,0%; лимфоциты – 53%, мегакариоцитов не найдено.

В ОАК от 28.04.2022: Нв – 93 г/л, эритроциты – 3.16 млн, тромбоциты – 74,2 тыс., лейкоциты – 3.68 тыс., нейтрофилы – 58,6%, лимфоциты – 38,6%, мо-

ноциты – 2,5%, СОЭ – 40 мм/час.

Результаты анализа на минимальную остаточную болезнь (МОБ) от 28.04.2022: Заключение - В-ALL МОБ <0.7%.

С учетом текущей динамики заболевания проведен консилиум врачей с онлайн участием профессора О.В. Алейниковой (Белоруссия, г. Минск) и профессора Н.В. Мяковой (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Россия, г. Москва). Учитывая бластоз в КМ (45,6%) от 24.03.2022 и положительный результат исследования на МОБ решено провести два курса блинатумомаба («блинцито»). Первые восемь дней по 9 мг в/в в течение суток, с восьмого дня до 25 дня по 28 мг в/в в течение суток.

С 10.05.2022 по 18.06.2022 проведен 1 курс терапии блинатумомабом.

В ОАК от 11.05.22: Нв – 110,0 г/л, эритроциты – $3,52 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 142×10^9 /л, лейкоциты – $3,72 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 65,2%, лимфоциты – 38%, моноциты – 3%, СОЭ – 20 мм/час.

В миелограмме от 21.04.2022: пунктат КМ малоклеточный, подсчитано из 2-х препаратов 100 клеток; бласты – 2,0%; лимфоциты – 53%, мегакариоцитов не найдено.

Результаты анализа на МОБ от 20.06.2022: В-ALL, МОБ <0.01%.

Обсуждение. Таким образом, ОЛЛ представляет

собой заболевание с весьма сложным и до конца не изученным механизмом развития, при котором терапевтическая эффективность применяемой ПХТ на сегодняшний день остается не всегда предсказуемой. Тем не менее, высокотехнологичные диагностические методы способствуют раннему началу и индивидуальному подбору противоопухолевых препаратов, позволяющие достигнуть высокой эффективности.

Проведенное исследование показало, что применение препарата блинатумомаб («блинцито») при ОЛЛ позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

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: Бобоев К.Т.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 106 № 3. – С. 381–389.
2. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета - 2015. – №3. - С. 12-17.
3. Маякова С.А., Немировченко В.С., Попа А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России, Москва, 2014. –9 с.
4. Halford Z., Coalter C., Gresham V., Brown T. A Systematic Review of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Engaging an Old Problem With New Solutions // Annals of Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 55, N 10. – P. 1236-1253.
5. Hunger S. P., Raetz E. How I Treat Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric Population // Blood. – 2020. doi:10.1182/blood.2019004043.
6. Kruth K. A., Fang M., Shelton D. N. et al. Suppression of B-cell development genes is key to glucocorticoid efficacy in treatment of acute lymphoblastic leukemia // Blood. – 2017. - Vol. 129, N 22. – P. 3000–3008.
7. Maude S. L., Teachey D. T., Porter D. L. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia // Blood. –Vol. 125, N 26. – P. 4017–4023.
8. Brown P.A., Lingyun Ji, Xinxin Xu et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults with First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // JAMA. – 2021. – Vol. 325, N 9. – P. 833-842.
9. Pehlivan K.C., Duncan, B.B. & Lee, D.W. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease // Curr Hematol Malig. – 2018. – Vol. 13. – P. 396-406.
10. Pui C.-H., Yang J. J., Hunger S. P. et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, N 27. – P. 2938–2948.
11. Pui C.-H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia // Front. Med. – 2020. – Vol. 14. – P. 689–700.

Черноусов И.М., Клеина И.В., Новосельцева Л.Г., Филиппович Т.В., Смирнов Р.Н., Алексеев С.А., Троян В.Н., Рукавицын О.А.

ФГБУ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва.

БЛАСТНАЯ ПЛАЗМОЦИТОИДНАЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕОПЛАЗИЯ – ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Резюме.

Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия – редкое заболевание, исходящее из плазмацитоидных дендритных клеток. Приведены данные, характеризующие процесс диагностики и лечения пациента, наблюдаемого с установленным диагнозом с февраля 2022 года. На первом этапе лечение оказалось успешным. В дальнейшем у пациента развилась нейрорлейкемия, курсы противоопу-

холевой химиотерапии были неэффективны. Проводилась лучевая терапия на весь объем головного мозга. Сделан акцент на необходимости накопления информации о редкой гематологической патологии. Это должно привести к формированию стандартных подходов к терапии редкого заболевания.

Ключевые слова: Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия, диагностика, лечение, нейрорлейкемия.

Chernousov I.M., Kleina I.V., Novoseltseva L.G., Filippovich T.V., Smirnov R.N., Alekseev S.A., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A.

General Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow.

BLASTIC PLASMACYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASIA – DIAGNOSIS AND RESULTS OF THE FIRST AND SECOND STAGES OF TREATMENT (CLINICAL OBSERVATION)

Abstract.

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia is a rare disease originating from plasmacytoid dendritic cells. The data characterizing the process of diagnosis and treatment of a patient observed with an established diagnosis since February 2022 are presented. At the first stage, the treatment was successful. Subsequently, the patient developed neuroleukemia, courses of antitumor

chemotherapy were ineffective. Radiation therapy was carried out on the entire volume of the brain. Emphasis is placed on the need to accumulate information about rare hematological pathology. This should lead to the formation of standard approaches to the treatment of a rare disease.

Keywords: Blast plasmacytoid dendritic cell neoplasia, diagnosis, treatment, neuroleukemia.

Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия (БПДКН) – редкая гематологическая злокачественная опухоль. Она может характеризоваться поражениями кожи и агрессивным клиническим течением, с быстрым поражением костного мозга и лимфатических узлов. Пациентов с БПДКН принято разделять на группы с кожными поражениями и без них, однако клиническое значение такого разделения не вполне ясно: данных о том, что лечение разнится и прогноз неодинаков, пока нет [1]. Обычно БПДКН характеризуется плохим прогнозом и низкими показателями выживаемости. Опухоль исходит из плазмацитоидных дендритных клеток; детальный патогенез ее неясен. Опухолевые клетки характеризуются aberrантной экспрессией CD4, CD56, альфа-цепи рецептора интерлейкина 3 (CD123), антигенов дендритных клеток крови 2 (BCDA2/ CD303) и 4 (BCDA4), а также транскрипционного фактора (TCF4) [2]. В зависимости от типа экспрессии делаются попытки разделить пациентов

с БПДКН на подгруппы (с экспрессией CD123, CD303 и т.д.), но целесообразность этого разделения неочевидна [3]. Лечение БПДКН не разработано, но обычно основано на препаратах, применяемых для терапии лейкозов и лимфом [4]. Рецидивы заболевания и резистентность к проводимому лечению встречаются часто. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток может быть выполнена в полной ремиссии заболевания [5].

Цитогенетические исследования выявляют разнообразные и множественные хромосомные aberrации, нередко в составе комплексного кариотипа; возможно развитие нескольких клонов, либо клонов с субклонами. Ввиду редкости заболевания клиническое и прогностическое значение цитогенетических находок неопределенно [6,7].

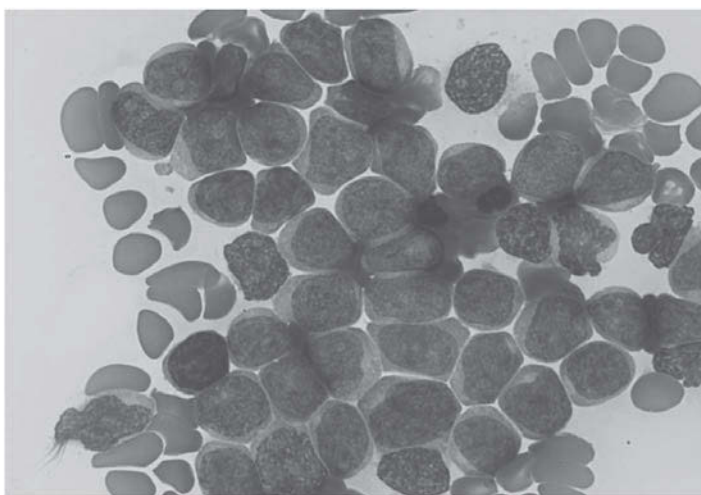
Клиническое наблюдение. Пациент Г., мужчина 66 лет без выраженной коморбидности. Анамнез заболевания: считает себя больным с января 2022 г., когда впервые отметил появление одышки, общей

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

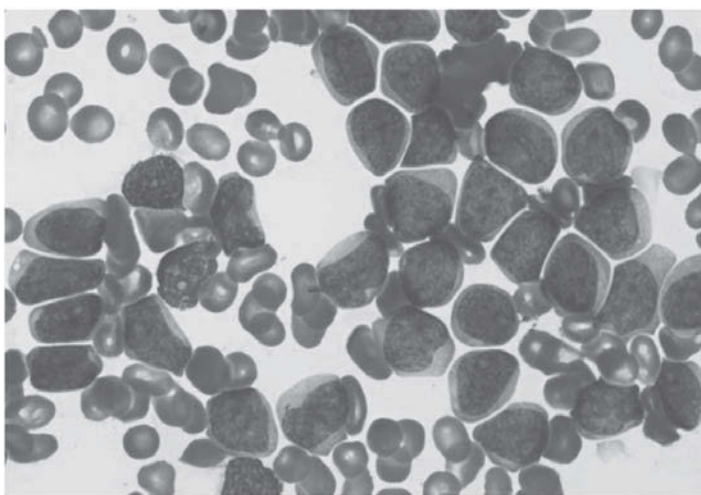
слабости, периодических носовых кровотечений. 26.01.22 обратился к терапевту по месту жительства, назначена противовирусная терапия. С 04.02.22 отметил увеличение шейных лимфатических узлов, к терапии добавлены антибактериальные препараты. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) данных за поражение легочной ткани не выявлено. Госпитализирован в стационар для обследования. Выполнена стерильная пункция. Диагностирован острый лейкоз (миелограмма от 16.02.22: бластные клетки – 95%). Для дальнейшего обследования и лечения переведен в

гематологический стационар.

При поступлении жалобы на общую слабость, учащенное сердцебиение, головокружение, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, периодические носовые кровотечения, увеличение периферических лимфоузлов. Гемограмма 18.02.22: лейкоциты – $192,48 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 6,9 г/дл, тромбоциты – $38 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки – 91 %. Миелограмма 18.02.22: костный мозг гиперклеточный. Бластные клетки составляют 93,2 % (рис.1 а) и б)).



а)



б)

Рис.1. Препарат костного мозга: метаплазия бластными клетками

Они представлены мономорфно клетками небольшого размера с умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядра округлые, видны 1-2 нуклеолы, цитоплазма умеренно базофильная, не содержит включений. Цитохимические реакции на пероксидазу, липиды и неспецифическую эстеразу отрицательные, гликоген в части клеток

в слабодиффузной и диффузно-гранулярной формах. Иммунофенотип: бластные клетки $CD45^{\text{low}}$ экспрессируют антигены $CD123$, $CD56$, $CD7$, $CD33$, $CD117^{\text{low}}$; экспрессия $суCD3$ слабее, чем на лимфоцитах $CD45^{++}$, что не позволяет диагностировать Т-ОЛЛ. Полученные данные более соответствуют бластной плазматоцитной дендритно-клеточ-

ной опухоли. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга от 18.02.22 г: кариотип – 45,XY, add(1)(p36), del(3)(p25), der(8), der(9),

del(12)(p13), add(12)(p11) или t(3;12)(p25;p11), -13, der(17) (рис. 2).

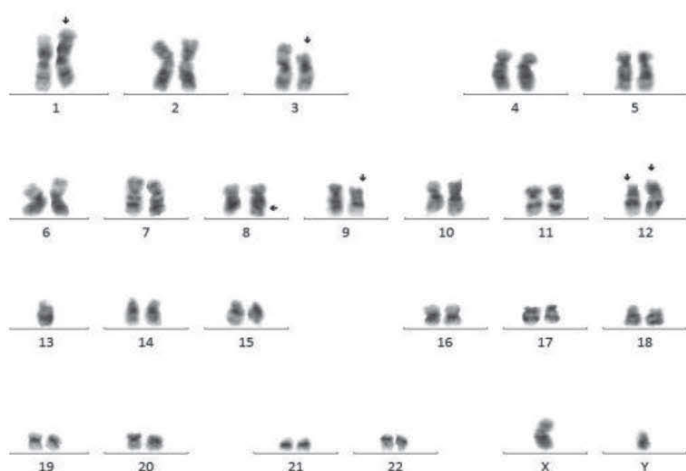


Рис.2. Результат стандартного цитогенетического исследования: Кариотип: 45,XY, add(1)(p36), del(3)(p25), der(8), der(9), del(12)(p13), add(12)(p11) or t(3;12)(p25;p11), -13, der(17)

В результате проведенных исследований (методом стандартного цитогенетического исследования и FISH) выявлены клон и субклон. Клон с делецией локуса гена ETV6/12p13 и делецией региона 13q14; субклон с комплексными изменениями кариотипа: дериватами хромосом 1, 8, 9, 12, 17, делецией короткого плеча хромосомы 3, биаллельной делецией локуса гена ETV6/12p13, делецией локуса гена ABL/9q34; моносомией по хромосоме 13.

Заключение: опухоль из бластных плазматоидно-дендритных клеток. С 18.02.22 начата 1-я фаза индукции по программе «ОЛЛ-2009» (преднизолон 60 мг/сутки внутрь 1-19 дни, даунорубицин 60 мг в/в в 8-й день, винкристин 2,0 мг в/в в 8-й день) на фоне аллопуринола, стандартной инфузионной, антиэметической и гемозаместительной терапии. На 10-й день курса выполнена контрольная стерильная пункция, в миелограмме от 28.02.22 бластные клетки – 11,8 %. Терапию перенес без осложнений. Проводилась антибактериальная (цефепим), противогрибковая (флуконазол), гемостатическая (этамзилат, транексам), заместительная гемотрансфузионная (19 л.д. тромбоконцентрата, 10 доз эритроцитной массы). Лечение продолжено. В рамках протокола «ОЛЛ-2009» (I фаза индукции) выполнены введения химиопрепаратов (винкристин 2,0 мг в/в струйно 15-й и 21-й дни, даунорубицин 90 мг в/в капельно 15-й и 21-й дни) на фоне аллопуринола, стандартной инфузионной, антиэметической и гемозаместительной (5 доз СЗП, 1 л.д. тромбоконцентрата) терапии. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение гематолога по месту жительства до следующего введения химиопрепаратов. Через 2 месяца от начала лечения констати-

рована полная ремиссия заболевания.

В дальнейшем лечение по протоколу было продолжено. В рамках протокола «ОЛЛ-2009» (индукция II) выполнены введения химиопрепаратов (циклофосфан 1800 мг в/в струйно 43-й день, цитозар 100 мг в/в капельно 45-48-й дни, аспарагиназа 10 тыс Ед в/в капельно 50-й и 57-й дни, меркаптопурин 50 мг внутрь 43-57-й дни) на фоне аллопуринола, стандартной инфузионной, антиэметической и гемозаместительной (2 дозы СЗП) терапии. В рамках протокола «ОЛЛ-2009» с 10.05.22 по 17.05.22 (индукция II) выполнены введения химиопрепаратов (цитозар 100 мг в/в капельно 59-62-й дни, аспарагиназа 10 тыс. Ед в/в капельно 64-й день, меркаптопурин 50 мг внутрь 59-65-й дни) на фоне аллопуринола, стандартной инфузионной терапии. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение гематолога по месту жительства до следующего введения химиопрепаратов.

При поступлении в мае 2022 г. жалобы на головокружение, головные боли, неустойчивость при ходьбе. В миелограмме 26.05.2022: костномозговой пунктат скудной клеточности, полиморфный, бластов 1,2 %. Сохраняется костномозговая ремиссия. FISH-исследование на суспензии клеток спинномозговой жидкости 27.05.2022: в 94 % ядер отсутствует один сигнал от локуса гена ETV6(12p13), делеция короткого плеча хромосомы 12. FISH-исследование на суспензии клеток костного мозга 30.05.2022: транслокация t(12;21)(p13;q11), делеция короткого плеча хромосомы 12 не выявлены. Цитохимическое исследование костного мозга 31.05.2022: сидеробласты ниже нормы, кольцевидные сидеробласты не обнаружены. Положительные

реакции на миелопероксидазу и гликоген в клетках эритроидного ряда указывают на цитохимические признаки дисэритропоэза. При контрольной люмбальной пункции выявлены признаки нейрорлейкемии. Выполнено 9 люмбальных пункций с целью санации ликвора с положительной динамикой (1-ая пункция 26.05.22: цитоз 11200 кл/3мкл, бластных клеток 100%, лейкоциты – 70-80 в поле зрения (п/зр; 9-я пункция 23.06.22: цитоз 17/3 кл/3мкл, бластных клеток – 1 клетка, лейкоциты – единичные, лимфоциты – 12 клеток, макрофаги – 2 клетки, моноциты – 1 клетка, нейтрофилы – 1). С 08.06.22 по 21.06.22 проведена консолидация I в рамках протокола «ОЛЛ-2009» (дексаметазон 12 мг 1 р/сут. в/в капельно 14 дней, винкристин 2 мг 1 раз/сут. в/в струйно в 1-й день, 14-й день, доксорубин 50 мг в/в капельно 1 раз/сут. в 1-й и 14-й дни). Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение гематолога по месту жительства до следующего введения химиопрепаратов.

При поступлении в июле 2022 г. жалобы на общую слабость, головные боли при перемене положения тела. В миелограмме 08.07.2022: костномозговой пунктат скудной клеточности, полиморфный, бластов – 1,6 %. FISH-исследование на суспензии клеток костного мозга 08.07.2022: в 4 % ядер выявлена делеция короткого плеча хромосомы 12. При контрольной люмбальной пункции констатирован нейрорлейкоз, ликвор санирован. Выполнено 5 люмбальных пункций с целью санации ликвора с положительной динамикой (1-ая пункция 08.07.22 г.: цитоз 42/3, бластных клеток 17%, лейкоциты – 1-1-2 в п/зр., белок-2,35 г/л; 5-я пункция 20.07.22: цитоз 6/3 клеток, бластных клеток – отр., лейкоциты – единич., лимфоциты – 4 кл., макрофаги – 1 кл., нейтрофилы – 1 кл.). Проведена консолидация II в рамках протокола «ОЛЛ-2009» без осложнений. Состояние больного улучшилось.

Госпитализация в августе 2022 г. При поступлении жалобы на общую слабость, головные боли при перемене положения тела. Выполнена люмбальная пункция с интратекальным введением препаратов, ликвор в норме (бесцветный, цитоз 8/3, нейтрофилы – 6, лимфоциты – 2). В миелограмме 08.08.2022: костномозговой пунктат гипоклеточный, полиморфный, бластов – 1,0 %. FISH-исследование на суспензии клеток костного мозга 08.08.2022г.: делеция короткого плеча хромосомы 12 не выявлена. В рамках протокола «ОЛЛ-2009» (консолидация III) введены: циклофосфан 1400 мг, цитозар 150 мг в/в капельно 1-4-й дни, принимал 6-меркаптопурин. В удовлетворительном состоянии выписан на перерыв в химиотерапии под наблюдение гематолога по месту жительства. При поступлении в сентябре 2022 г. жалобы на общую слабость, головные боли при перемене положения тела. Ликвор от 05.09.22: бесцветный, цитоз 2816/3, бластные клетки 100

%, ликвор от 14.09.22 г.: бесцветный, прозрачный, цитоз-5/3, бластные клетки – 60 %. Пациенту выполнены 5 люмбальных пункций с интратекальным введением препаратов без эффекта. В связи с чем после завершения консолидации III в рамках протокола «ОЛЛ-2009» было показано проведение дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга (СОД 25 Гр). Лучевая терапия выполнена в полном объеме. С заместительной целью перелито: тромбоконцентрата 5 л.д., эритроцитной массы 1 доза.

При поступлении в октябре 2022 г. жалобы на общую слабость, головные боли. В миелограмме 18.10.2022: костномозговой пунктат нормоклеточный, полиморфный, бластов 3,6 %. FISH-исследование на суспензии клеток костного мозга 18.10.2022: в 1,2 % ядер выявлена делеция короткого плеча хромосомы 12. Пациенту выполнено 4 люмбальных пункций с интратекальным введением препаратов (ликвор от 19.10.22: бесцветный, цитоз 18/3, бластные клетки 80 %, ликвор от 31.10.22 г.: бесцветный, прозрачный, цитоз 1/3, нейтрофилы – 1 клетка). Нейрорлейкоз сохранялся. В рамках протокола «ОЛЛ-2009» (консолидация V) введены цитозар 4 г в/в кап 25.10.22, аспарагиназа 10 тыс Ед в/в капельно 27.10.22, дексаметазон 40 мг в/в кап 25.10-27.10.2022. В удовлетворительном состоянии выписан на перерыв в химиотерапии под наблюдение гематолога по месту жительства.

На основании имеющихся данных сформулирован диагноз: Основное заболевание: Бластная плазмоцитоидная дендритно-клеточная неоплазия от 02.2022. Гиперлейкоцитоз. Индукционная терапия: «ОЛЛ-2009». Ремиссия от 05.04.22. Изолированный внекостномозговой (ЦНС) рецидив I (май 2022 г.). Санация ликвора (07.22 г.). Изолированный внекостномозговой (ЦНС) рецидив II (сентябрь 2022 г.). Дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга (СОД=25 Гр). Осложнения основного заболевания: Постцитостатическая панцитопения. Анемия 2 ст. Тромбоцитопения 3 ст. Сопутствующие заболевания: ИБС. Диффузный кардиосклероз. Желудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь 2 стадии (медикаментозная нормотензия, риск ССО 4). ХСН I ст. ФК – 2 (NYHA).

Заключение

В качестве резюме можно констатировать, что мы наблюдаем пациента с редким заболеванием, имеющим клинико-гематологическую картину, идентичную острой лейкемии. Обусловлен и выбор программы лечения, применяющейся при остром лимфобластном лейкозе. Можно констатировать успех первого этапа лечения, быстрое достижение полной клинико-гематологической ремиссии. Однако, она была короткой. Возник рецидив заболевания в виде нейрорлейкемии, которая затем рецидивировала повторно. Неэффективность кур-

сов противоопухолевой химиотерапии привела к проведению дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга. Проводится дальнейшее лечение пациента. Накопление информации об этой редкой нозологической форме может привести к формированию стандартных терапевтических подходов и к улучшению результатов лечения пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов:

Концепция и дизайн: все авторы
Сбор и обработка данных: Черноусов И.М., Новосельцева Л.Г., Филиппович Т.В., Смирнов Р.Н.
Предоставление материалов исследования: Клейна И.В., Троян В.Н., Алексеев С.А.
Анализ и интерпретация: все авторы
Подготовка рукописи: Черноусов И.М.
Окончательное одобрение рукописи: Рукавицын О.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suzuki Y., Kato S., Kohno K. et al. Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4 + and/or CD56 + immature haematolymphoid malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid dendritic cell and related neoplasms // *Histopathology*. – 2017. – Vol. 71, No. 6. – P. 972-984.
2. Riaz W., Zhang L., Horna P. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neo-plasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy // *Cancer Control*. – 2014. – Vol. 21, No. 4. – P. 279-289.
3. Rauh M.J., Rahman F., Good D. et al. Blastic plasmacytoid J dendritic cell neo-plasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: case series and literature review // *Leuk Res*. – 2012. – Vol. 36, No.1. – P. 81-86.
4. Cheng W., Yu T., Tang A.-P. et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Progress in Cell Origin, Molecular Biology, Diagnostic Criteria and Therapeutic Approaches // *Curr Med Sci*. – 2021. – Vol. 41, No. 3. – P. 405-419.
5. Kharfan-Dabaja M.A., Lazarus H.M., Nishihori T. et al. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2013. – Vol. 19, No. 7. – P. 1006-1012.
6. Kopeczi J., Benedek E., Kakucs E. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia – a rare type of acute leukemia // *Revista Romana de Medicina de Laborator*. – 2014. – Vol. 22, No.1. – P. 69-77.
7. Валиев Т.Т., Серегин Г.З., Серебрякова И.Н. и др. Опухоль из бластных плазмацитоидных дендритических клеток // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2019. – Т. 18, № 4. – С.79-89.

Белик Л.А.^{1,2,3}, Енукашвили Н.И.^{1,3,4}, Семенова Н.Ю.¹, Мартынкевич И.С.¹

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»;

²ФГБУН Институт цитологии РАН;

³ООО "Покровский банк стволовых клеток";

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Резюме

Множественная миелома (ММ) – на сегодняшний день неизлечимое онкогематологическое заболевание, характеризующееся трансформацией и неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток (ПК, плазмоцитов) в костном мозге (КМ). Методы и схемы терапии совершенствуются с каждым годом, в практику вводятся новые лекарственные препараты, что привело к улучшению общей выживаемости, однако всё ещё часты случаи развития лекарственной резистентности, которые приводят к раннему рефрактерному рецидиву заболевания. Прогрессированию ММ, в том числе, в том числе, способствует опухолевое микроокружение, представленное изменёнными под влиянием ММ компонентами гемопоэтической ниши КМ. В нормальном микроокружении КМ важную роль в регуляции клеточных взаимодей-

ствий играют сигнальные пути WNT: канонический (β -катенин-опосредованный) и неканонические (независимые от β -катенина). При ММ нарушения WNT-сигнализации могут играть двойную роль: поддерживать жизнедеятельность клеток опухоли и, напротив, противодействовать ММ благодаря участию в остеогенезе. Ассоциированные с сигнальным каскадом WNT гены в настоящее время предлагаются как мишени для таргетной терапии. Взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками в составе микроокружения, опосредованные WNT-сигнализацией, ещё не полностью изучены. В обзоре собраны данные, проясняющие роль сигнальных путей с участием WNT в прогрессировании ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, сигнальный путь WNT, гемопоэтическая ниша, мезенхимные стромальные клетки.

Belik L.A.^{1,2,3}, Enukashvili N.I.^{1,3,4}, Semenova N.Yu.¹, Martynkevich I.S.¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia;

² Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences;

³ Pokrovsky Stem Cell Bank LLC

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;

WNT SIGNALING PATHWAY IN MULTIPLE MYELOMA

Abstract

Multiple myeloma (MM) is currently an incurable oncohematological disease characterized by transformation and uncontrolled proliferation of clonal plasma cells (PC, plasmocytes) in the bone marrow (BM). Methods and treatment regimens are being improved every year, new drugs are being introduced into practice, which has led to an improvement in overall survival, but cases of drug resistance are still frequent, which lead to an early refractory relapse of the disease. The progression of MM is also facilitated by the tumor microenvironment, represented by the components of the hematopoietic niche of CM altered under the influence of MM. In the normal BM microenvironment, WNT signaling pathways play an important role in the

regulation of cellular interactions: canonical (β -catenin-mediated) and non-canonical (independent of β -catenin). In MM, violations of WNT signaling can play a dual role: to support the vital activity of tumor cells and, on the contrary, to counteract MM by participating in osteogenesis. The genes associated with the WNT signaling cascade are currently being proposed as targets for targeted therapy. Interactions between tumor cells and cells in the microenvironment mediated by WNT signaling have not yet been fully studied. The review contains data clarifying the role of signaling pathways involving WNT in the progression of MM.

Keywords: multiple myeloma, WNT signaling, hematopoietic niche, mesenchymal stromal cells.

Введение

Множественная миелома (ММ) – часто встречающееся онкогематологическое заболевание, характеризующееся трансформацией и неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических

клеток (ПК, плазмоцитов) в костном мозге (КМ). Частота новых зарегистрированных случаев в России каждый год составляет приблизительно 1,9 на 100 000 человек, что составляет около 10% всех гематологических злокачественных новообразо-

ваний. На сегодняшний день ММ является неизлечимым заболеванием и является причиной смерти более 10 000 человек ежегодно, однако активно разрабатываются новые схемы терапии, способные приостановить развитие заболевания и увеличить общую и беспрогрессивную выживаемость [1-2].

Жизнеспособность клеток ММ поддерживается благодаря взаимодействиям с элементами гемопозитической ниши (ГН), образующими микроокружение опухоли. К ним относятся: остеобласты, остеокласты, клетки эндотелия, мезенхимные стромальные клетки (МСК), адипоциты и другие типы клеток; а также внеклеточные элементы: внеклеточный матрикс, растворимые факторы и белковые молекулы. МСК являются важнейшим компонентом здоровой ГН и участвуют как в обновлении стромы КМ, дифференцируясь в клетки мезенхимного происхождения, так и в гемопозе, регулируя дифференцировку гемопозитических стволовых клеток (ГСК) [3].

При заболевании ГН подвергается различным перестройкам, а МСК приобретают опухоль-ассоциированный фенотип, что способствует росту опухоли и развитию её лекарственной резистентности [7]. Кроме этого, при развитии ММ характерна aberrантная активация консервативного сигнального пути WNT, играющего ключевую роль в эмбриогенезе всех многоклеточных. Нарушения в его регуляции оказывают влияние, в том числе, на формирование лекарственной устойчивости клеток ММ и на нарушения остеогенеза. Мутации, которые могли бы быть причиной aberrантной сигнализации WNT, не были выявлены; предполагается, что причиной могут являться аутокринные и паракринные взаимодействия между клетками [4]. На сегодняшний день не вполне изучен вопрос, восстанавливается ли ГН после терапии, или изменения, проявившиеся при развитии ММ, сохраняются. Исследование характеристик ГН у пациентов с ММ, проходивших терапию, необходимо для понимания механизмов формирования лекарственной устойчивости и причин рецидива заболевания.

Целью настоящего обзора является обобщение последних достижений в изучении роли сигнального пути WNT при ММ с точки зрения поиска потенциальных терапевтических мишеней, выявленных в последние годы.

Поражение костного мозга при ММ

ММ возникает на уровне ранних предшественников В-лимфоцитов. Развитие ММ вызывает у человека злокачественную трансформацию ПК, которые начинают неконтролируемо делиться и инфильтрируют костномозговую паренхиму. Их аномальная пролиферация связана как с выраженной геномной гетерогенностью и хромосомными нарушениями, так и с изменениями в микроокружении КМ [2,5]. Клональная пролиферация ПК приводит к подавлению нормального гемопоза и синтезу

аномальных иммуноглобулинов. Развитие заболевания нарушает гистоархитектонику КМ и изменяет структурно-морфологические характеристики ГН КМ. По результатам морфологических исследований КМ выделяют пять вариантов опухолевой инфильтрации КМ: нодулярный, интерстициальный, интерстициально-эндостальный, интерстициально-нодулярный, диффузный. Нодулярный тип характеризуется наличием очагового инфильтрата в жировой ткани КМ с наличием участвующих в гемопозе клеток. Интерстициальный тип отличается диффузным расположением клеток инфильтрата без изменения соотношения с жировой тканью. При интерстициально-эндостальном типе миеломные клетки выявляются также на эндосте. Этот вариант инфильтрации сопровождается значительными изменениями в строме, такими как увеличение плотности микрососудов. Интерстициально-нодулярный вариант сопровождается обнаружением очагов ММ в центре КМ. Для диффузного типа характерна обширная инфильтрация КМ клональными плазмочитами, редукция адипоцитов в жировой ткани, увеличение числа микрососудов, а также угнетение гемопоза. Все варианты инфильтрации КМ приводят к нарушениям морфофункционального статуса КМ различной степени [6]. При увеличении объёма инфильтрации опухолевыми клетками, являющегося важным критерием диагностики ММ, снижается количество ГСК в паренхиме КМ. Увеличение количества микрососудов коррелирует с количеством ПК и с остеодеструктивными изменениями. Происходит нарастание и изменение структурной организации клеток эндоста [7, 8].

Гемопозитическая ниша КМ

Важной частью КМ является его строма, состоящая из компонентов межклеточного матрикса и различных типов клеток, не относящихся к форменным элементам крови. Строма участвует в регуляции гемопоза, выполняя роль микроокружения для гемопозитических стволовых клеток (ГСК), составляющих паренхиму и дающих начало всем типам клеток крови [9]. ГН представляет собой совокупность элементов микроокружения, которая является не только местом локализации ГСК, но и важным регулятором их жизнедеятельности. Такое действие обусловлено специфическими структурно-анатомическими и функциональными свойствами ГН.

В состав ГН входят остеобласты, остеокласты, клетки эндотелия, МСК, ретикулярные клетки, фибробласты, хондроциты, адипоциты и другие клетки, а также симпатические нервные волокна (рисунок 1). На сегодняшний день выделяют две анатомических ГН КМ: эндостальную и периваскулярную. Эндостальная ниша расположена вблизи эндоста и образована выстилающими полость КМ клетками: остеобластами, остеокластами, клетка-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ми стромы [9]. Периваскулярная ниша представлена эндотелием синусоидных капилляров, симпатическими нервами, Шванновскими клетками, перицитами и макрофагами, и CAR-клетками, экспрессирующими CXCL12 [1, 10]. МСК встречаются в составе обеих ниш.

Функция ГН включает в себя обеспечение самоподдержания ГСК и реализацию генетической программы их дифференцировки. Вне ниши ГСК не могут осуществлять свои функции в качестве стволовых клеток в процессе гемопоэза [9]. Она обеспечивает регуляцию их пролиферативного и дифференцировочного потенциала, в том числе коммитирования в направлении В-лимфопоэза. Влияние на ГСК клетки микроокружения осуществ-

ляют с помощью разнообразных взаимодействий: как прямых межклеточных контактов, так и посредством выделения различных гуморальных факторов. Многие типы клеток (МСК, остеобласты, клетки эндотелия и другие) выделяют хемокин CXCL12 – один из ключевых факторов, способствующий поддержке ГСК. Он важен для их хемотаксиса, хоминга и выживания [11].

Из всего многообразия компонентов стромы КМ можно выделить отдельные элементы, осуществляющие непосредственное влияние на жизнедеятельность ГСК. К ним относятся в первую очередь остеобласты, эндотелиальные клетки и МСК [9].

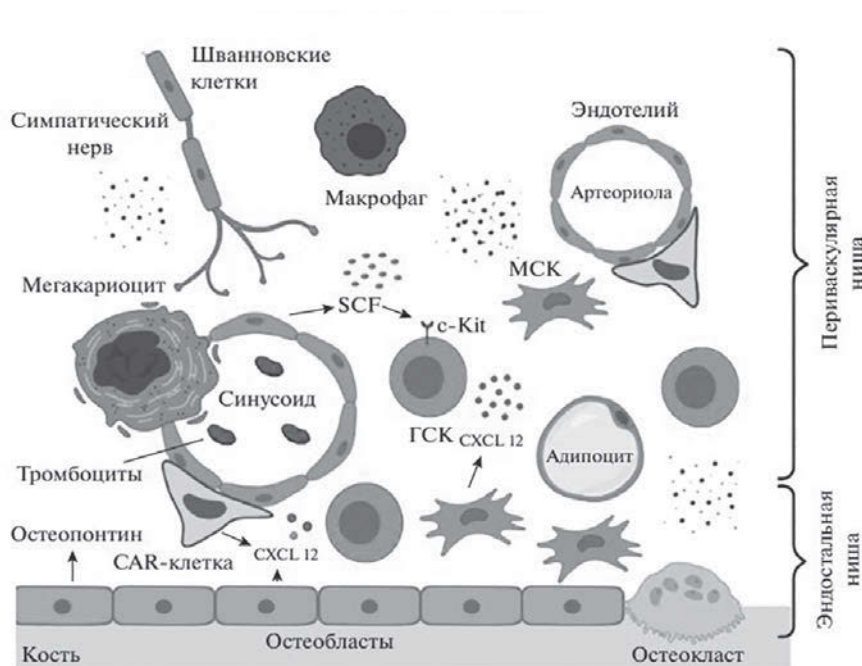


Рисунок 1 – Схема строения гемопоэтической ниши костного мозга (Чубарь, Енукашвили, 2020)

Ключевым компонентом ГН являются МСК – фибробластоподобные клетки, дифференцирующиеся в различные клетки мезенхимного происхождения и способствующие дифференцировке ГСК. Помимо CXCL12 они выделяют такие факторы, как GM-CSF и G-CSF, воздействующие на более дифференцированных потомков ГСК [10].

Гемопоэтическая ниша при ММ

Как и при других гематологических злокачественных новообразованиях, при ММ определяются морфофункциональные нарушения не только в паренхиме, но и в строме КМ, что сопровождается угнетением нормального гемопоэза. Происходит увеличение плотности микрососудов, ретикулиновых волокон, уменьшается количество адипоцитов и плотность костных балок.

Нарушения в строении стромального микроокружения провоцируются воздействиями клеток

ММ, которые привлекаются в строму КМ гуморальными факторами, секретируемыми стромальными клетками. Миграция опухолевых клеток в строму происходит, в том числе, под влиянием хемокина CXCL12, взаимодействующего с рецептором CXCR4 на поверхности клеток ММ. Наиболее серьезные изменения в строме были выявлены при диффузном варианте опухолевой инфильтрации [6]. При ММ внеклеточные и клеточные элементы микроокружения, в частности МСК, изменяют свои морфофункциональные характеристики и начинают поддерживать развитие опухолевых клеток и защищать их от иммунной системы. Новые морфофункциональные свойства микроокружения опухоли вызываются изменениями в генетическом профиле и биохимических процессах клеток опухоли [1]. Также происходят изменения в генетическом профиле самих клеток микроокружения. Были обнару-

жены мутации в МСК стромы КМ, но их значение для развития заболеваний кроветворной системы пока что достоверно не определено [10].

Считается, что взаимодействие микроокружения и опухоли направлено в обе стороны. Действие клеток опухоли вызывает снижение пролиферации МСК и потерю их способности к дифференцировке, в результате чего они становятся МСК, ассоциированными с опухолью (ОА-МСК). Для ОА-МСК характерен синтез α -гладкомышечного актина, виментина, FSP-1. Также они начинают выделять паракринные факторы, способствующие формированию микроокружения опухоли: эпителиальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и другие. ОА-МСК ремоделируют и уплотняют коллагеновый матрикс, меняя характер подвижности клеток в нем: из-за малого размера пор миграция становится возможной только за счет протеолитических механизмов [10]. Микроокружение влияет на опухоль за счёт выделения цитокинов, хемокинов, адипокинов, факторов роста (например, IL-6, IGF-1, VEGF, TNF- α и SDF-1), белков внеклеточного матрикса, лигандов к клеточным рецепторам сигнальных путей и других молекул [7]. Они способствуют росту, пролиферации и инфильтрации опухолевых клеток. Кроме этого, влияние перечисленных веществ может обеспечивать лекарственную устойчивость ММ [1]. Кроме этого, она достигается за счёт адгезии опухолевых клеток с фибробластами стромы КМ или с внеклеточным матриксом с помощью интегринов [12], а также с помощью синдекана-1 (CD138), высокая экспрессия которого является отличительной особенностью клеток ММ. Синдекан-1 также способствует усиленному ангиогенезу [5].

Миеломные клетки имеют определённые закономерности роста. На ранних стадиях заболевания они делятся экспоненциально, удвоение размеров опухоли происходит за 2-3 дня. С увеличением массы опухоли процент делящихся клеток начинает снижаться. На стадии клинических проявлений клетки в основном находятся в фазе G0 и не делятся [5].

Резорбция костной ткани при ММ

Скелетные повреждения являются одним из характерных симптомов, возникающих при развитии ММ. Они возникают в 80% случаев заболеваний. Первым симптомом ММ может быть боль в одном из отделов скелета или перелом. Первыми поражаются плоские кости и позвоночник, трубчатые кости – реже. Резорбция может проявляться в возникновении отдельных очагов лизиса костей и в развитии генерализованного остеопороза, при котором деструктивные процессы обнаруживаются во всех костях скелета. Распространённым последствием остеопороза становятся компрессионные переломы позвоночника, приводящие к различным осложнениям [5].

Деструкция скелета происходит из-за нарушения баланса процессов разрушения и восстановления в костной ткани. Это обусловлено как сильным увеличением активности остеокластов, так и подавлением деятельности остеобластов [5]. Нарушение процессов остеогенеза при ММ обусловлено в том числе снижением остеогенно-дифференцировочного потенциала МСК КМ [7]. Стимулировать работу остеокластов могут различные вещества, например, фактор некроза опухолей RANKL и некоторые хемокины. Ингибирование остеобластов осуществляет главным образом белок DKK-1 [5]. Разрушение костной ткани стимулирует развитие ещё более интенсивных процессов лизиса и обеспечивает его непрерывность за счёт выделяющихся цитокинов и хемоаттрактантов, воздействующих на миеломные клетки [5].

Нарушения остеогенеза

Одной из причин развития процессов резорбции костей скелета является подавление деятельности остеобластов. Остеобласты являются мононуклеарными клетками, происходящими из МСК. Маркером активности остеобластов является щелочная фосфатаза [13]. Они участвуют в формировании кости за счет выработки коллагена, их деятельность сопровождается выделением в кровь остеокальцина [14, 15]. При ММ в очагах лизиса не наблюдается последующей регенерации костной ткани из-за нарушения функционирования остеобластов. Из-за интенсивного синтеза цитокинов и взаимодействий с клетками ММ остеобласты начинают подвергаться апоптотической гибели. Рост и активность остеобластов подавляются ингибирующими растворимыми факторами [16]. Многие факторы осуществляют своё влияние через подавление передачи сигналов, осуществляемой каскадом белков семейства WNT, участвующих во многих процессах в организме человека, в том числе в регуляции остеогенеза. Важным фактором подавления активности остеобластов является белок Dickkopf 1 (DKK-1), секретирующийся как остеобластами и стромальными клетками КМ, так и клетками ММ и ингибирующий активность остеобластов [16]. Он является антагонистом белков WNT, и вследствие его действия нарушается образование костной ткани. У больных ММ, имеющих очаги лизиса в костях, обнаруживается высокая экспрессия гена DKK-1 [17]. В результате высокой экспрессии DKK-1 МСК не дифференцируются в остеобласты [17]. Секретируемый белок sFRP-2 синтезируется в клетках ММ и ингибирует дифференцировку остеобластов, индуцированную костным морфогенетическим белком-2 (BMP-2). Это действие он оказывает за счёт того, что препятствует связыванию WNT с рецептором Frizzled. У пациентов с ММ с резорбцией костей наблюдается повышенная экспрессия sFRP-2 в опухолевых клетках [18]. Белок склеростин, вырабатываемый остеоцитами, также снижает

остеобластогенез. Его синтез стимулируется глюкокортикоидами и угнетается паратиреоидным гормоном. Действие склеростина обусловлено тем, что он предотвращает взаимодействие WNT и ко-рецептора LRP5/ LRP6 [19].

Другой механизм подавления остеобластогенеза обусловлен ингибированием активности фактора транскрипции Runx2/Cbfa1, который очень важен для формирования и дифференцировки остеобластов. Его угнетение происходит при прямых межклеточных взаимодействиях предшественников остеобластов с клетками ММ. Их контакт обусловлен связыванием интегрина $\alpha 4\beta 1$ на поверхности опухолевых клеток и молекул клеточной адгезии VCAM-1 на предшественниках остеобластов [16]. Промоторную активность Runx2/Cbfa1 в остеобластах снижает интерлейкин-7 [20]. Другими белками, подавляющими остеогенез через влияние на Runx2, являются фактор роста TGF- β и фактор транскрипции Gfi1, связывающийся непосредственно с ДНК [16].

Активация остеокластов

Индукция остеокластов является второй причиной резорбции в костной ткани. Остеокласты представляют собой многоядерные клетки, происходящие из ГСК, коммитированных в моноцитарно-макрофагальном направлении, или из моноцитов [21]. Они содержат белки, участвующие в резорбции кости, такие как тартрат-устойчивая кислая фосфатаза (TRAP), тартрат-устойчивая тринуклеотидфосфатаза, карбоангидраза II, кальцитониновые рецепторы и катепсины [22]. Адгезия клеток ММ к стромальным клеткам КМ посредством связывания VCAM-1 с интегрином $\alpha 4\beta 1$ активирует различные факторы, которые стимулируют образование, дифференцировку и активность остеокластов, а также подавление негативных регуляторов остеобластогенеза. К таким факторам относятся интерлейкин-6 (IL-6), IL-1 α , IL-1 β , IL-11, макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), факторы некроза опухоли (ФНО- α , ФНО- β), макрофагальный воспалительный белок-1-альфа (MIP-1 α), паратиреоидный гормон-родственный белок (PTHrP) фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и стромальный клеточный фактор-1-альфа (SDF-1 α) [23]. Эти цитокины могут продуцироваться как самими клетками ММ, так и стромальными клетками в результате взаимодействия с клетками ММ. Основную роль в остеобластогенезе играет рецептор активатора NF- κ B лиганда (RANKL) и система остеопротегерина (OPG) [16].

Сигнальный путь RANKL/OPG – это важнейший путь, регулирующий деятельность остеокластов. Остеобласты и стромальные клетки синтезируют RANKL, способствующий пролиферации и дифференцировке остеокластов. В норме его действие уравновешивает синтез теми же клетками OPG, который нейтрализует RANKL и подавляет актив-

ность остеокластов. Однако при заболевании ММ этот баланс нарушается, и RANKL начинает синтезироваться в больших количествах, чем OPG. В результате активность остеокластов повышается, и они разрушают костную ткань [24]. У пациентов с остеолитом выявлен более высокий уровень экспрессии RANKL на поверхности плазматических клеток, чем у пациентов без остеолита [25].

MIP-1 α – хемокин, являющийся одним из факторов остеобластогенеза. Он индуцирует поздние стадии дифференцировки предшественников остеокластов и образование остеокластов в КМ. Высокий уровень MIP-1 α обнаружен у 62 % больных с активной ММ и только в 17 % случаев при стабильном течении ММ [26].

SDF-1 α – хемокин, выявляющийся на эндотелии костей и стромальных клетках КМ. При ММ он также в больших количествах экспрессируется на плазматических клетках. Повышение экспрессии SDF-1 α коррелирует с числом очагов лизиса в костях. В ответ на SDF-1 α растёт функциональная активность предшественников остеокластов, а также повышается экспрессия ассоциированных с резорбцией маркеров в остеокластах. Также SDF-1 α действует через рецептор CXCR4, экспрессирующийся на предшественниках остеокластов, дендритных клетках и лейкоцитах [27].

Механизм действия сигнального каскада WNT в остеогенезе

Ремоделирование костной ткани представлено совокупностью двух последовательных процессов: локального разрушения кости и последующего восстановления в том же месте. Сигнальный путь WNT осуществляет важную роль в регуляции этого процесса [28]. WNT связываются с рецептором Frizzled и его корецепторами LRP5/LRP6, что вызывает накопление β -катенина. Он проникает в ядро и стимулирует экспрессию генов-мишеней, регулирующих активность остеобластов [29]. В отсутствие сигнала WNT β -катенин фосфорилируется и разрушается протеасомой. β -катенин является основным фактором экспрессии OPG в остеобластах. Показано, что инактивация гена LRP5 приводит к синдрому остеопороза-псевдоглиомы, а мутации с усилением функции в LRP5 провоцируют развитие остеопетроза (синдрома повышенной плотности костей) [30]. Регуляция сигнального пути WNT происходит с помощью внеклеточных растворимых антагонистов [31]. Белки DKK связываются с LRP5/ LRP6, а секретлируемые белки sFRP – непосредственно с WNT. Оба этих взаимодействия приводят к подавлению передачи сигнала WNT и снижению функции остеобластов, а также к повышению остеобластогенеза, поскольку передача сигналов WNT в остеобластах увеличивает экспрессию OPG и подавляет экспрессию RANKL [32, 33].

Сигнальный каскад WNT

Сигнальный каскад WNT является высококон-

сервативным сигнальным путём и выполняет важную функцию в организме, участвуя в процессах эмбриогенеза, регуляции разнообразных клеточных процессов, а также в развитии злокачественных опухолей. Он играет ключевую роль в процессах пролиферации, дифференцировки, миграции и самообновления стволовых клеток. Его участие в малигнизации обусловлено тем, что в основе этого процесса находятся нарушения пролиферации и дифференцировки клеток [34].

Белки WNT

WNT – это семейство секретируемых гликопротеинов, кодируемых девятнадцатью генами WNT, расположенными в разных аутосомах.

Существуют разные способы передачи сигнала WNT, которые подразделяют на канонический путь, опосредованный белком β -катенином, и неканонические пути, различающихся по своим механизмам,

но не зависящих от β -катенина [35]. В белках WNT не было обнаружено каких-либо специфических различий, благодаря которым происходило бы их разделение на те, что участвуют в каноническом пути передачи сигнала и в неканоническом. Тип передачи сигнала, в котором участвует белок WNT, скорее всего, обусловлен спектром рецепторов и преобразователей сигналов в данной клетке, а не внутренним свойством белка. К примеру, WNT5A может действовать в составе как канонического, так и неканонического пути. Таким образом, выяснено, что тип сигнального пути определяется в основном клеточным контекстом [36].

Канонический сигнальный путь WNT

Канонический путь основан на стабильности β -катенина, участвующего в активации транскрипционных мишеней WNT (рисунок 2).

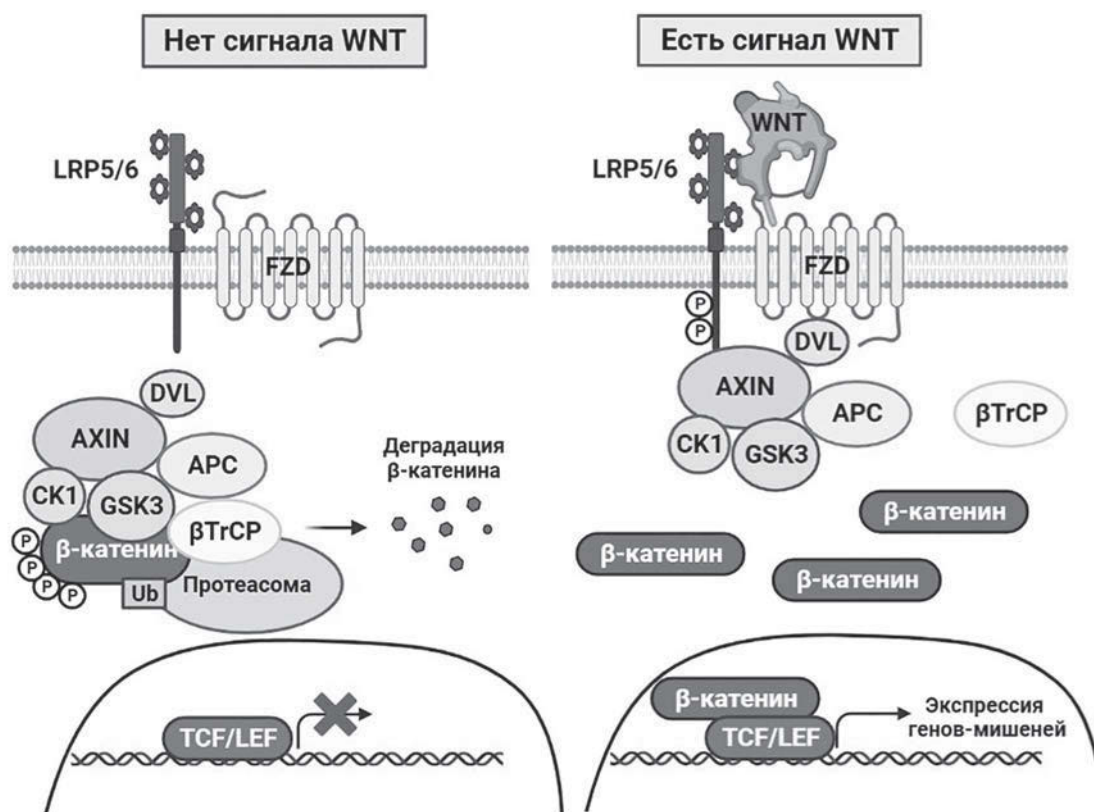


Рисунок 2 – Схема канонического сигнального пути WNT/ β -катенин

В отсутствие лигандов опухолевые супрессоры Axin и белок APC (продукт гена опухолевого супрессора) образуют так называемый «комплекс разрушения», содержащий GSK3 β , который вместе с казеинкиназой-1 α (CK1 α) последовательно фосфорилирует β -катенин. CK1 α фосфорилирует β -катенин по Ser45, инициируя последующее фосфорилирование по Thr41, Ser37 и Ser33 с помощью GSK3. Axin усиливает фосфорилирование β -катенина, помещая его вблизи GSK3. Затем

домен фосфодегрон β -катенина распознаётся белком, содержащим повторы β -трансдукцина (β -TrCP), субъединицей распознавания субстрата белкового комплекса убиквитинлигазы E3, который способствует распаду белка в протеасоме [37].

Запуск передачи сигнала происходит при взаимодействии WNT с родственным рецептором Frizzled (Fzd) и его корецепторами LRP5 и LRP6, связывающимися Axin [38]. Образовавшийся ком-

плекс способствует продвижению к мембране белка Disheveled (Dvl), что приводит к последующему взаимодействию Axin1-GSK3, в результате чего разрушается деструктурирующий комплекс. Это позволяет стабилизировать цитоплазматический β -катенин, который затем перемещается в ядро и связывается с T-клеточными факторами транскрипции (LEF/TCF), активирующими транскрипцию генов-мишеней WNT.

Неканонические сигнальные пути WNT

Среди неканонических способов передачи сигналов WNT исторически выделяют WNT/Ca²⁺ путь и путь планарной клеточной полярности (или путь клеточной поляризации) [40].

Сигнальный путь WNT/Ca²⁺ основан на увеличении внутриклеточной концентрации Ca²⁺ и последующей Ca²⁺-зависимой клеточной передаче сигналов [41]. Он реорганизует цитоскелет, способствует адгезии клеток и участвует в установлении дорсолатеральной асимметрии. Высвобождение кальция провоцирует деполяризацию мембран. WNT-опосредованное увеличение концентрации Ca²⁺ может способствовать канонической передаче сигналов WNT, облегчая транспорт крупных молекул через ядерную оболочку, таким образом увеличивая прохождение β -катенина [42].

Лиганд WNT связывается с корецепторами ROR2 и рецептором Fzd и через диссоциацию G-белка активирует фосфолипазу C (PLC). PLC высвобождает PI3, который связывается с рецепторами IP3; они функционируют как кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме и высвобождают Ca²⁺ [43]. Увеличение Ca²⁺ активирует чувствительные к кальцию ферменты. С другой стороны, Ca²⁺ активирует протеинкиназу C (PKC) [44]. Она в свою очередь активирует факторы транскрипции NF- κ B, цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок (CREB) и ядерный фактор, связанный с T-клетками (NFAT). В числе лигандов WNT, активирующих передачу сигналов WNT/Ca²⁺, выделяют WNT5A и WNT3A, которые также могут активировать и каноническую передачу. Как и канонический путь, Ca²⁺-зависимый путь участвует в регуляции деятельности остеобластов и остеокластов [40].

Путь клеточной поляризации обеспечивает информацию о направлении, в котором должна происходить поляризация клеток и тканей [45]. Это особенно важно в ходе гаструляции и формирования эмбриональных тканей. Как и Ca²⁺-зависимый путь, он контролирует организацию цитоскелета и адгезию клеток, а также установление клеточной полярности [40]. Ассоциированный с мембраной комплекс PCP (planar cell polarity) core состоит из шести белков, взаимодействующих друг с другом с противоположных сторон клетки. Их связь

контролируется тремя трансмембранными компонентами комплекса: рецептор Fzd (в частности, Fzd3 и Fzd6), белок клеточной полярности Vangl2 и рецептор G-типа кадгерина EGF LAG (CELSR). Внутриклеточные сигналы опосредуются через Dvl, Prickle и ANKRD6 или инверсин (INVS) [40].

Сигнализация WNT при ММ

Со многими аспектами развития ММ связана деятельность сигнального пути WNT, что обусловлено его участием в регуляции пролиферации, дифференцировки и миграции клеток [4]. На сегодня доказано участие только некоторых гликопротеинов семейства WNT в развитии ММ. На данный момент пути активации каскада WNT при развитии ММ ещё не до конца выявлены и не идентифицированы конкретные генные мутации, активирующие WNT при этом заболевании. Среди предполагаемых факторов и процессов активации WNT рассматривают aberrантные уровни лиганда в микроокружении КМ, повышенную экспрессию транскрипционных кофакторов WNT и ассоциированных микро-РНК, а также нарушенные процессы эпигенетики и посттрансляционной модификации. Активация пути WNT связана с приобретенной лекарственной устойчивостью клеток ММ, опосредованной клеточной адгезией [4].

Исследования показали, что в клетках ММ путь WNT способен активироваться как самостоятельно, путём аутокринной стимуляции, так и паракринно с помощью внешних лигандов, продуцируемых микроокружением КМ. Аутокринная стимуляция была доказана с помощью измерения уровней экспрессии лигандов WNT в клетках ММ. Паракринную передачу сигналов экзогенными лигандами Wnt смоделировали в нескольких исследованиях, что доказало способность клеток ММ отвечать на внешние лиганды, и, следовательно, важную роль клеток стромы КМ в развитии опухоли.

Одним из процессов, нарушающихся при изменениях WNT-сигнализации, является остеогенез (рисунок 3). В норме сигнальный путь WNT осуществляет регуляцию баланса между остеобластами и остеокластами, благодаря чему интенсивность резорбции костной ткани не превышает скорости её формирования, однако при ММ этот баланс нарушается. Клетки ММ выделяют в микроокружение антагонисты WNT, в том числе DKK1, в результате чего сигналы лигандов WNT не передаются, нарушается деятельность остеобластов, и процесс формирования кости снижает интенсивность. При этом активная деятельность остеокластов становится причиной литических процессов и приводит к резорбции костной ткани [46].

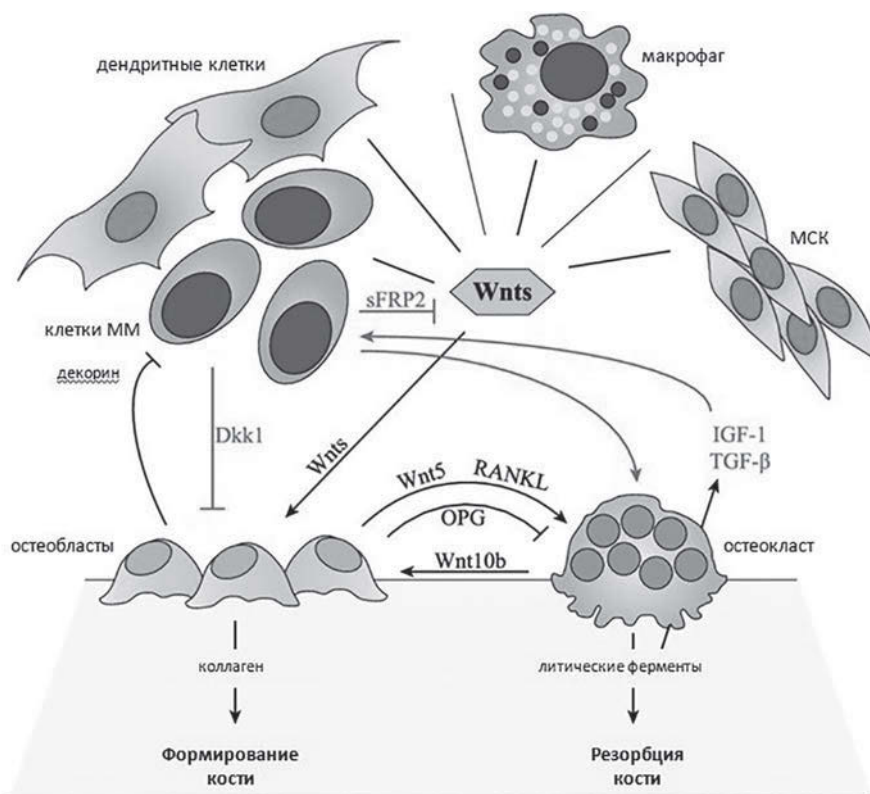


Рисунок 3 – Сигнализация WNT и гомеостаз кости при MM (Sraan et al., 2018 (с изменениями) CC BY 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

При остеолитическом процессе выделяются факторы роста, содействующие выживанию и росту клеток MM. МСК в здоровой ГН секретируют лиганды WNT, такие как WNT2, WNT4, WNT5A, WNT11 и WNT16 [47]. Остеобласты секретируют WNT5, а остеокласты – WNT10B для взаимной регуляции [48, 49]. WNT выделяют и другие клетки микроокружения. Из-за секреции опухолью антагонистов WNT передача сигналов блокируется, и межклеточная коммуникация нарушается. В большой степени это сказывается на остеобластах, у которых оказывается нарушена пролиферация, дифференцировка и выживаемость [4]. В результате развиваются остеолитические поражения костей.

Другой аспект, на который влияет WNT-сигнализация – это развитие опосредованной клеточной адгезией лекарственной устойчивости клеток MM. Выявлена роль в этом процессе WNT3, участвующего в неканоническом пути клеточной поляризации (через активацию RhoA/ROCK), который в больших количествах экспрессируется клетками MM [50]. Клетки MM способны не только блокировать WNT-сигналы с помощью выделения антагонистов, но и сами секретировать лиганды WNT. Предположительно они с помощью аутокринной регуляции индуцируют собственную WNT-сигнализацию, осуществляемую через канонический путь [51, 52]. Такая передача сигналов способствует выживанию опухолевых клеток, пре-

дотвращая апоптоз.

Таким образом, WNT-сигнализация, представленная несколькими различающимися по механизму действия сигнальными каскадами, при MM действует в разнообразных направлениях, оказывая разный эффект в зависимости от клетки-источника и клетки, принимающей сигнал.

Сигнальный путь WNT/ β -катенин при MM

Первые данные, демонстрирующие процесс канонической WNT-сигнализации при MM, показали, что большая часть клеточных линий MM человека содержат в ядре активный β -катенин в отличие от незлокачественных плазматических клеток [53]. Последующие исследования подтверждали роль β -катенин-зависимого пути и исследовали активаторы и ингибиторы, способные влиять на изменение активности WNT-сигнализации. Изменения могут быть обусловлены непосредственным влиянием определённых молекул на различные компоненты каскада, в частности на ключевой посредник канонического пути – β -катенин. Так, SOX12 способствует пролиферации клеток MM за счёт увеличения экспрессии β -катенина [54]. Сайленсинг гена SOX12 с помощью микроРНК miR-744-5p снижает экспрессию β -катенина, способствуя апоптозу опухолевых клеток [55]. Подавляемая при MM miR-30-5p, также может действовать в качестве онкосупрессора: её активация ингибирует пролиферацию клеток MM, снижая экспрессию

коактиватора канонического пути BCL9 [56]. Другая микроРНК, MiR-135b, наоборот, увеличивает экспрессию β -катенина и активирует канонический путь WNT, положительно влияя на пролиферацию, миграцию и выживание клеток ММ [57]. МикроРНК-638, активируемая циклической РНК-протеинтирозинкиназой 2, оказывает аналогичный эффект [58]. Длинная некодирующая РНК HCP5 активирует WNT/ β -катенин через белок PLAGL2 и повышает пролиферацию клеток ММ [59]. Белки RRM2 и PCDH10 действуют через GSK3 β . Показано, что белок RRM2 повышен у пациентов с ММ, а его ингибирование снижает экспрессию β -катенина, вызывая апоптоз опухолевых клеток [60]. PCDH10 является опухолевым супрессором, при его активации экспрессия GSK3 β растёт, а каскад WNT/ β -катенин/BCL9 и, соответственно, пролиферация клеток ММ подавляется [61].

Помимо исследований, касающихся непосредственно опухолевых клеток, были и работы, изучавшие WNT-сигнализацию в микроокружении ММ. Так, было показано, что каноническая передача сигнала с участием WNT3A у мышей индуцирует остеогенез и снижает опухолевую нагрузку [62]. Эти данные доказывают ключевую роль канонического сигнального пути в патогенезе ММ, в частности в поддержании пролиферации опухолевых клеток и лекарственной устойчивости, но лежащие в основе нарушений сигнализации механизмы ещё предстоит полностью выяснить.

Неканонические пути WNT при ММ

Лиганд WNT3A способен активировать как канонический, так и неканонический сигнальный путь. В первых исследованиях, выявивших неканоническую WNT-сигнализацию при ММ, было показано, что WNT3A регулирует цитоскелет в клетках ММ, изменяя их форму, причём этот эффект вызывался только через активацию неканонического каскада и блокировался лишь с помощью ингибиторов неканонического каскада [63]. Позже выявили, что неканонические пути WNT способствует миграции и инвазии клеток ММ, задействуя такие компоненты каскадов, как RHOA, DVL и PKC [51]. Неканоническая аутокринная передача с участием WNT3/RHOA/ROCK в клетках ММ усиливает интегринопосредованную клеточную адгезию, что приводит к формированию лекарственной устойчивости опухоли к доксорубину [50]. Более позднее исследование выявило, что активация неканонического каскада WNT5A/ROR2 противодействует развитию ММ, так как в микроокружении КМ он вовлечён в остеогенную дифференцировку МСК и ремоделирование костной ткани [64].

Роль неканонической WNT-сигнализации в развитии ММ и способы её регуляции на данный момент изучены не настолько подробно, как процессы, связанные с каноническим β -катенин-зависимым каскадом.

Стратегии терапии ММ, нацеленные на сигнальный путь WNT

В настоящий момент нет зарегистрированных клинических испытаний для лекарственных препаратов или схем терапии, нацеленной на канонический путь WNT, но в последнее время были проведены перспективные доклинические исследования. На мышах показано подавление ММ путём апоптоза её клеток с помощью ингибитора пути WNT/ β -катенин AV-65, который способствует убиквитинированию и протеасомной деградации β -катенина [65]. Одновременное сочетание препаратов децитабина и бортезомиба подавляет развитие ММ клеток за счёт апоптотического эффекта бортезомиба и эпигенетического действия децитабина, активирующего WNT-антагонисты, а также снижающего количество β -катенина [66].

Ингибитор пути WNT/ β -катенин BC2059 вызывает деградацию β -катенина и апоптоз клеток ММ, при этом проявляя синергизм с бортезомибом [67]. Ингибитор β -катенина тегавивинт в комбинации с панобиностатом замедляет прогрессирование ММ *in vitro* и *in vivo*, снижая её лекарственную устойчивость к ингибиторам протеасом [68].

Природное соединение ликорин препятствует делению клеток ММ, снижая уровень β -катенина, особенно в комбинации с бортезомибом. При сокультивировании клеток ММ с МСК их пролиферация повышалась под действием WNT3A/ β -катенина, однако благодаря ликорину этот эффект снижался [69].

Заключение

Механизмы aberrантной сигнализации WNT определены не до конца. Согласно обобщённым за последние годы данным, мутации генов, кодирующих компоненты каскада, при ММ обнаруживаются редко, поэтому среди основных механизмов рассматривают изменения уровней определённых лигандов WNT, действующих на клетки-мишени аутокринно или паракринно.

Исследования, подходившие с разных сторон к изучению роли WNT при ММ, демонстрируют двойную роль сигнального пути в развитии заболевания. В здоровом микроокружении КМ лиганды WNT, выделяемые клетками стромы, активируют каскады, необходимые для поддержания остеогенеза и других процессов, требующих межклеточной коммуникации. При инвазии клеток ММ изменённое микроокружение выделяет WNT-лиганды, активирующие aberrантную WNT-сигнализацию, направленную на поддержание жизнедеятельности опухоли и пролиферации и миграции её клеток. Сами опухолевые клетки также выделяют лиганды WNT, осуществляя аутокринную стимуляцию. Кроме этого, клетки ММ экспрессируют антагонисты WNT, предназначенные для ингибирования нормальной WNT-сигнализации в микроокружении и подавления формирования костной ткани, что вы-

зывает остеолитическое поражение костей.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансовая поддержка: Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и образования Российской Федерации (проект 15.БРК.21.0011, Соглашение № 075-15-2021-1063)

Вклад авторов:

Концепция и дизайн: Енукашвили Н.И., Семенова Н.Ю.

Сбор и обработка литературных данных: Белик Л.А.

Анализ и интерпретация: Белик Л.А., Енукашвили Н.И., Семенова Н.Ю.

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ругаль В. И., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии // Сибирский научный медицинский журнал. - 2019. - Т.39, № 1. - С. 112–118.
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) // Вестник гематологии. - 2022. - Т. 18, №2. - С. 4-26
3. Dazzi F., Ramasamy R., Glennie S. et al. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis // Blood Rev. - 2006. - Vol. 20, № 3. - P. 161–171.
4. Spaan I., Raymakers R. A., van de Stolpe A. et al. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential // J Hematol Oncol. - 2018a. - Vol. 11, № 1. - P. 67.
5. Бессмельцев С. С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I // Клиническая онкогематология. - 2013b. – Т.6, № 3. - С. 237–257.
6. Ругаль В. И., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю. и др. Структурные особенности паренхимы и стромы костного мозга больных множественной миеломой // Medline.ru - Биомедицинский журнал Медлайн.ру [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art41.html>.
7. Семенова Н. Ю., Чубарь А. В., Енукашвили Н. И. и др. Перестройка ключевых элементов стромального микроокружения костного мозга при множественной миеломе // Вестник гематологии. - 2020. - Т. 16, № 1. - С. 15–21.
8. Покровская О. С., Менделеева Л. П., Капланская И. Б. и др. Ангиогенез в костном мозге больных множественной миеломой на различных этапах высокодозной химиотерапии // Клиническая онкогематология. - 2010. - Т.3, №4. - С.347–53.
9. Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Ругаль В.И. Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. - 2014. – Т.7, № 4. - С. 501-510.
10. Чубарь А. В., Енукашвили Н. И. Мезенхимные стромальные клетки: роль в формировании гематоонкологической ниши // Цитология. - 2020. - Т. 62, № 11. - С. 763–772.
11. Семенова Н. Ю., Артюхина З. Е., Бессмельцев С. С. Роль микроокружения костного мозга и сигнального пути CXCR4/CXCL12 в развитии множественной миеломы // Вестник гематологии. - 2021. – Т. 17, № 1. – С. 36-46.
12. Meads M. B., Gatenby R. A., Dalton W. S. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease // Nat Rev Cancer. - 2009. - Vol. 9, № 9. - P. 665–674.
13. George J., Kuboki Y., Miyata T. et al. Differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts on honeycomb collagen scaffolds // Biotechnol Bioeng. - 2006. - Vol. 95, № 3. - P. 404–411.
14. McSheehy P.M, Chambers T.J. Osteoblast-Like Cells in the Presence of Parathyroid Hormone Release Soluble Factor that Stimulates Osteoclastic Bone Resorption // Endocrinology. - 1986. - Vol. 119, № 4. - P. 1654–1659.
15. Owen T. A., Aronow M. S., Barone L. M. et al. Pleiotropic Effects of Vitamin D on Osteoblast Gene Expression Are Related to the Proliferative and Differentiated State of the Bone Cell Phenotype: Dependency upon Basal Levels of Gene Expression, Duration of Exposure, and Bone Matrix Competency in Normo // Endocrinology. - 1991. - Vol. 128, № 3. - P. 1496–1504.
16. Terpos E., Christoulas D., Gavriatopoulou M. et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma // Eur J Cancer Care (Engl). - 2017. - Vol. 26, № 6. doi: 10.1111/ecc.12761.
17. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma // New England Journal of Medicine. - 2003. - Vol. 349, № 26. - P. 2483–2494.
18. Oshima T., Abe M., Asano J. et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2 // Blood. - 2005. - Vol. 106, № 9. - P. 3160–3165.
19. Moester M. J. C., Papapoulos S. E., Löwik C. W. et al. Sclerostin: Current Knowledge and Future Perspectives // Calcif Tissue Int. - 2010. - Vol. 87, № 2. - P. 99–107.
20. Giuliani N., Colla S., Morandi F. et al. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation // Blood. - 2005. - Vol. 106, № 7. - P. 2472–2483.
21. Bar-Shavit Z. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell // J Cell

- Biochem. - 2007. - Vol. 102, № 5. - P. 1130–1139.
22. Janckila A. J., Takahashi K., Sun S. Z. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity // *Clin Chem.* - 2001. - Vol. 47, № 1. - P. 74–80.
 23. Mitsiades C. S., Mitsiades N. S., Munshi N. C. et al. The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: Interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions // *Eur J Cancer.* - 2006. - Vol. 42, № 11. - P. 1564–1573.
 24. Sezer O. Myeloma bone disease // *Hematology.* - 2005. - Vol. 10, Sup1. - P. 19–24.
 25. Heider U., Langelotz C., Jakob C. et al. Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand on Bone Marrow Plasma Cells Correlates with Osteolytic Bone Disease in Patients with Multiple Myeloma // *Clinical Cancer Research.* - 2003. - Vol. 9, № 4. - P. 1436–1440.
 26. Abe M., Hiura K., Wilde J. et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma // *Blood.* - 2002. - Vol. 100, № 6. - P. 2195–2202.
 27. Zannettino A. C., Farrugia A. N., Kortessidis A. et al. Elevated Serum Levels of Stromal-Derived Factor-1 α Are Associated with Increased Osteoclast Activity and Osteolytic Bone Disease in Multiple Myeloma Patients // *Cancer Res.* - 2005. - Vol. 65, № 5. - P. 1700–1709.
 28. Albers J., Keller J., Baranowsky A. et al. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin // *Journal of Cell Biology.* - 2013. - Vol. 200, № 4. - P. 537–549.
 29. Westendorf J. J., Kahler R. A., Schroeder T. M. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases // *Gene.* - 2004. - Vol. 341. - P. 19–39.
 30. Boyden L. M., Mao J., Belsky J. High Bone Density Due to a Mutation in LDL-Receptor-Related Protein 5 // *New England Journal of Medicine.* - 2002. - Vol. 346, № 20. - P. 1513–1521.
 31. Kawano Y., Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway // *J Cell Sci.* - 2003. - Vol. 116, № 13. - P. 2627–2634
 32. Glass D. A., Bialek P., Ahn J. D. et al. Canonical Wnt Signaling in Differentiated Osteoblasts Controls Osteoclast Differentiation // *Dev Cell.* - 2005. - Vol. 8, № 5. - P. 751–764.
 33. Spencer G. J., Utting J. C., Etheridge S. L. et al. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NF κ B ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro // *J Cell Sci.* - 2006. - Vol. 119, № 7. - P. 1283–1296.
 34. Zhan T., Rindtorff N., Boutros M. Wnt signaling in cancer // *Oncogene.* - 2017. - Vol. 36, № 11. - P. 1461–1473.
 35. Nusse R., Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities // *Cell.* - 2017. - Vol. 169, № 6. - P. 985–999.
 36. Willert K., Nusse R. Wnt Proteins // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* - 2012. - Vol. 4, № 9. C. doi: 10.1101/cshperspect.a007864.
 37. Colozza G., Koo B. Wnt/ β -catenin signaling: Structure, assembly and endocytosis of the signalosome // *Dev Growth Differ.* - 2021. - Vol. 63, № 3. - P. 199–218.
 38. Zeng X., Huang H., Tamai K. et al. Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions // *Development.* - 2008. - Vol. 135, № 2. - P. 367–375.
 39. Day T. F., Guo X., Garrett-Beal L. et al. Wnt/ β -Catenin Signaling in Mesenchymal Progenitors Controls Osteoblast and Chondrocyte Differentiation during Vertebrate Skeletogenesis // *Dev Cell.* - 2005. - Vol. 8, № 5. - P. 739–750.
 40. Lojk J., Marc J. Roles of Non-Canonical Wnt Signalling Pathways in Bone Biology // *Int J Mol Sci.* - 2021.- Vol. 22, № 19. - P. 10840.
 41. Kühl M., Sheldahl L. C., Park M. et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway // *Trends in Genetics.* - 2000. - Vol. 16, № 7. - P. 279–283.
 42. Thrasivoulou C., Millar M., Ahmed A. Activation of Intracellular Calcium by Multiple Wnt Ligands and Translocation of β -Catenin into the Nucleus // *Journal of Biological Chemistry.* - 2013. - Vol. 288, № 50. - P. 35651–35659.
 43. Clapham D. E. Calcium Signaling // *Cell.* - 2007. - Vol. 131, № 6. - P. 1047–1058.
 44. Sheldahl L. C., Park M., Malbon C.C. et al. Protein kinase C is differentially stimulated by Wnt and Frizzled homologs in aG-protein-dependent manner // *Current Biology.* - 1999. - Vol. 9, № 13. - P. 695–698.
 45. Butler M. T., Wallingford J. B. Planar cell polarity in development and disease // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2017. - Vol. 18, № 6. - P. 375–388.
 46. Edwards C. M., Zhuang J., Mundy G. R. et al. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma // *Bone.* - 2008. - Vol. 42, № 6. - P. 1007–1013.
 47. Ling L., Nurcombe V., Cool S. M. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells // *Gene.* - 2009. - Vol. 433, № 1–2. - P. 1–7.
 48. Maeda K., Kobayashi Y., Udagawa N. et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis // *Nat Med.* - 2012. - Vol. 18, № 3. - P. 405–412.
 49. Pederson L., Ruan M., Westendorf J.J. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2008. - Vol. 105, № 52. - P. 20764–20769.

50. Kobune M., Chiba H., Kato J. et al. Wnt3/RhoA/ROCK signaling pathway is involved in adhesion-mediated drug resistance of multiple myeloma in an autocrine mechanism // *Mol Cancer Ther.* - 2007. - Vol. 6, № 6. - P. 1774–1784.
51. Qiang Y.W. Wnts induce migration and invasion of myeloma plasma cells // *Blood.* - 2005. - Vol. 106, № 5. - P. 1786–1793.
52. Sukhdeo K., Mani M., Zhang Y. et al. Targeting the β -catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2007. - Vol. 104, № 18. - P. 7516–7521.
53. Derksen P.W.B. et al. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2004. - Vol. 101, № 16. - P. 6122–6127.
54. Gao Y., Li L., Hou L. et al. SOX12 promotes the growth of multiple myeloma cells by enhancing Wnt/ β -catenin signaling // *Exp Cell Res.* - 2020. - Vol. 388, № 1. - P. 111814. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.111814.
55. Guo B., Xiao C., Liu Y. et al. miR-744-5p Inhibits Multiple Myeloma Proliferation, Epithelial Mesenchymal Transformation and Glycolysis by Targeting SOX12/Wnt/ β -Catenin Signaling // *Onco Targets Ther.* - 2021. - Vol. 14. - P. 1161–1172.
56. Zhao J.-J., Lin J., Zhu D. et al. miR-30-5p Functions as a Tumor Suppressor and Novel Therapeutic Tool by Targeting the Oncogenic Wnt/ β -Catenin/BCL9 Pathway // *Cancer Res.* - 2014. - Vol. 74, № 6. - P. 1801–1813.
57. Chen H., Hao Y., Zhang J. et al. Promoting effects of MiR-135b on human multiple myeloma cells via regulation of the Wnt/ β -catenin/Versican signaling pathway // *Cytokine.* - 2021. - Vol. 142. - doi: 10.1016/j.cyto.2021.155495.
58. Zhou F., Wang D., Zhou N. et al. Circular RNA Protein Tyrosine Kinase 2 Promotes Cell Proliferation, Migration and Suppresses Apoptosis via Activating MicroRNA-638 Mediated MEK/ERK, WNT/ β -Catenin Signaling Pathways in Multiple Myeloma // *Front Oncol.* - 2021. - Vol. 11. doi: 10.3389/fonc.2021.648189.
59. Liu Q., Ran R., Song M. et al. LncRNA HCP5 acts as a miR-128-3p sponge to promote the progression of multiple myeloma through activating Wnt/ β -catenin/cyclin D1 signaling via PLAGL2 // *Cell Biol Toxicol.* - 2022. - Vol. 38, № 6. - P. 979–993.
60. Liu X., Peng J., Zhou Y. et al. Silencing RRM2 inhibits multiple myeloma by targeting the Wnt/ β catenin signaling pathway // *Mol Med Rep.* - 2019. - Vol. 20, № 3. - P. 2159–2166.
61. Xu Y., Yang Z., Yuan H. et al. PCDH10 inhibits cell proliferation of multiple myeloma via the negative regulation of the Wnt/ β -catenin/BCL-9 signaling pathway // *Oncol Rep.* - 2015. - Vol. 34, № 2. - P. 747–754.
62. Qiang Y. W., Shaughnessy J. D., Yaccoby S. Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth // *Blood.* - 2008. - Vol. 112, № 2. - P. 374–382.
63. Qiang Y.W., Endo Y., Rubin J. S. et al. Wnt signaling in B-cell neoplasia // *Oncogene.* - 2003. - Vol. 22, № 10. - P. 1536–1545.
64. Bolzoni M., Donofrio G., Storti P. Myeloma cells inhibit non-canonical wnt co-receptor ror2 expression in human bone marrow osteoprogenitor cells: effect of wnt5a/ror2 pathway activation on the osteogenic differentiation impairment induced by myeloma cells // *Leukemia.* - 2013. - Vol. 27, № 2. - P. 451–463.
65. Yao H., Ashihara E., Strovel J. W. et al. AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model // *Blood Cancer J.* - 2011. - Vol. 1, № 11. doi: 10.1038/bcj.2011.41.
66. Jin Y., Xu L., Wu X. et al. Synergistic Efficacy of the Demethylation Agent Decitabine in Combination with the Protease Inhibitor Bortezomib for Treating Multiple Myeloma Through the Wnt/ β -Catenin Pathway // *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics.* - 2019. - Vol. 27, № 6. - P. 729–737.
67. Savvidou I., Khong T., Cuddihy A. et al. β -Catenin Inhibitor BC2059 Is Efficacious as Monotherapy or in Combination with Proteasome Inhibitor Bortezomib in Multiple Myeloma // *Mol Cancer Ther.* - 2017. - Vol. 16, № 9. - P. 1765–1778.
68. Savvidou I., Khong T., Whish S. et al. Combination of Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat (LBH589) with β -Catenin Inhibitor Tegavivint (BC2059) Exerts Significant Anti-Myeloma Activity Both In Vitro and In Vivo // *Cancers (Basel).* - 2022. - Vol. 14, № 3. - P. 840.
69. Wang H., Gong Y., Liang L. et al. Lycorine targets multiple myeloma stem cell-like cells by inhibition of Wnt/ β -catenin pathway // *Br J Haematol.* - 2020. - Vol. 189, № 6. - P. 1151–1164.

Романенко Н.А., Шилова Е.Р.

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

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ НЕИММУННОГО ГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 3

Резюме

Приобретенные гемолитические анемии (ГА) неиммунного генеза являются анемиями, обусловленными внешними или внутренними факторами и характеризующимися ускоренным разрушением эритроцитов и образованием продуктов их распада, увеличением непрямого билирубина, реактивным усилением эритропоэза. В представленной части лекции даны понятия о каждой нозологической форме заболевания, представлены эпидемиология, классификация, этиология, патогенез, основные клинико-лабораторные критерии, используемые при диагностике отдельных заболеваний, приве-

дены клиническая картина, дифференциальный диагноз и лечение приобретенных ГА. Лекция будет интересна для аудитории врачей-гематологов, терапевтов, педиатров, трансфузиологов, повышающих квалификацию, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, гемоглобин, гемолитико-уремический синдром, микроангиопатия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ретикулоциты, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, эритропоэз

Romanenko N.A.^{1,2}, Shilova E.R.¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA MEMBRANOPATHY OF NON-IMMUNE ORIGIN (LECTURE) PART 3

Abstract

Acquired hemolytic anemias (HA) of non-immune origin are anemias which characterized by accelerated erythrocytes destruction and formation of their decay products, increase in indirect bilirubin, and a reactive increase of erythropoiesis due to external or internal factors. In this part of lecture are presented the concepts of each nosological form of the disease, epidemiology, classification, etiology, pathogenesis, the main clinical and laboratory criteria which used for the diagnosis of

individual diseases, and so are given the clinical picture, differential diagnosis and treatment of acquired HA. The lecture will be of interest to an audience of hematologists, internists, pediatricians, transfusiologists who improve their qualifications, as well as clinical residents and students of medical universities.

Key words: hemolytic anemia, hemoglobin, hemolytic-uremic syndrome, microangiopathy, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, reticulocytes, thrombotic thrombocytopenic purpura. erythropoiesis

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитическая анемия (ГА) – это патология, при которой имеет место ускоренное разрушение красных кровяных телец (эритроцитов). Гемолитические анемии представлены как самостоятельными нозологическими формами, так и возможными проявлениями других системных аутоиммунных, онкологических и гематологических заболеваний.

Основными чертами гемолитических анемий являются наличие анемического синдрома (АС) в сочетании с такими симптомами как:

- 1) желтуха (иктеричность кожных покровов, видимых слизистых, склер);
- 2) гипербилирубинемия (с повышением непря-

мого билирубина);

- 3) потемнение мочи за счет высокого содержания уробилина (уробилируинурия) и кала (гиперхалия);

- 4) спленомегалия или гепатоспленомегалия;

- 5) гиперретикулоцитоз (увеличение ретикулоцитов более 5% или 50‰).

При осмотре пациентов можно обнаружить нарушения, свойственные той или иной патологии. Например, для наследственных ГА у больных могут выявляться деформации костей скелета: башенный череп, высокое «готическое» твердое небо, микрофтальмия, аномалии расположения зубов, укорочение мизинцев. Если имеют место микроцирку-

ляторные нарушения, обусловленные измененной формой эритроцитов при некоторых вариантах патологии мембраны клеток или нарушения структуры гемоглобина с его полимеризацией, то могут возникать трофические язвы на коже нижних конечностей, реже, некроз в головках крупных костей, внутренних органов с соответствующей симптоматикой.

Особое значение в диагностике ГА имеет анамнез заболевания. Например, указание на факт укуса змеи, дает понимание возникновения причины острого гемолиза у пациента в результате действия гемолитического яда. Указание на продолжительный бег, марширование на плацу позволяет заподозрить механический генез ГА у индивидуума.

Важную роль в диагностике играет уточнение характера гемолиза с помощью тестов на определение в крови уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаптоглобина, связывающего свободный гемоглобин, гемосидерина в моче; поскольку они являются индикаторами внутрисосудистого (внеклеточного) гемолиза, позволяющими дифференцировать его от внесосудистого (преимущественно, внутриклеточного).

Изучая морфологию мазков периферической крови, можно выявить полихромазию, макроцитоз, сфероцитоз, эллиптоцитоз, фрагментированные или серповидные клетки, мишеневидные, а также ядродержащие эритроидные элементы (нормоциты/эритробласты). Сочетание анемии с другими цитопениями позволяет заподозрить системные иммунные нарушения, наличие костномозговой недостаточности, а при сочетании с наличием незрелых и бластных клеток – гемобластоз.

Для дифференциальной диагностики гемолитической анемии часто используются специальные лабораторные тесты, например, на осмотическую резистентность (стойкость) эритроцитов, при подозрениях на дефицит ферментов в эритроцитах – определение их содержания в клетках. Для выявления специфических мутаций используются молекулярно-биологические методы, например, полимеразная цепная реакция (ПЦР). Один из основных тестов, позволяющих отличить иммунную от неим-

мунной – антиглобулиновый тест Кумбса.

Важно подчеркнуть, что своевременная диагностика гемолитической анемии позволяет правильно подобрать адекватную терапию у таких пациентов и недопустить развития тяжелого состояния с неблагоприятным исходом.

Гемолитические анемии принято подразделять на две большие группы: врожденные или наследственные (рассмотрены в предыдущих лекциях) и приобретенные. Последние подразделяют на ГА неиммунного и иммунного генеза. В настоящей лекции будут детально рассмотрены приобретенные гемолитические анемии неиммунного генеза.

ПОНЯТИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИОБРЕТЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ НЕИММУННОГО ГЕНЕЗА

Приобретенные ГА – это группа заболеваний с различным патогенезом. Их объединяет гемолиз эритроцитов в периферической крови (внутрисосудистый гемолиз). По механизму разрушения эритроцитов (гемолиза) различают приобретенные гемолитические анемии иммунного и неиммунного характера. Клинические признаки этих анемий, как правило, совпадают, даже несмотря на разные патогенетические механизмы.

Приобретенные гемолитические анемии принято подразделять на четыре большие группы в зависимости от механизма повреждения эритроцита:

- 1) механические гемолитические анемии (маршевая гемоглобинурия, искусственные кардиальные и сосудистые клапаны);
- 2) анемии, обусловленные воздействием экзогенных факторов (инфекции, химические факторы, токсины, ожоги и т. д.) - экстракорпускулярные;
- 3) анемии, обусловленные патологией системы комплемента -(пароксизмальная ночная гемоглобинурия, а-ГУС) - интракорпускулярные;
- 4) микроангиопатические гемолитические анемии.

Ниже подробно и последовательно рассмотрим основные варианты гемолитических анемий неиммунного генеза.

1. МЕХАНИЧЕСКИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ИЛИ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ГЕМОЛИЗА, ВЫЗВАННАЯ ДРУГИМИ ВНЕШНИМИ ПРИЧИНАМИ (КОД ПО МКБ10 – D59.6)

Механические ГА относятся к приобретенным анемиям, обусловленных механическим повреждением эритроцитов, приводящим к развитию гемолитической анемии.

Механическое повреждение эритроцитов наблюдаются при:

1) прохождении эритроцитов по мелким сосудам над костными выступами, где они подвергаются

сдавливанию извне (маршевая гемоглобинурия);

2) преодолении эритроцитами градиента давления на протезах клапанов сердца и сосудов (чаще при использовании стеллитовых клапанов, чем силиконовых);

3) прохождении эритроцитов по мелким сосудам с измененными стенками (микроангиопатическая гемолитическая анемия);

4) пароксизмальной холодовой гемоглобинурии.

Маршевая гемоглобинурия. Данный вариант гемолитической анемии возникает после длительного бега или ходьбы, особенно по твердой поверхности (асфальтная, бетонная дорога) в обуви на тонкой подошве, у солдат при ежедневных длительных тренировках на плацу (маршировка), занятий боксом, каратэ или тяжелой атлетикой. Если обувь носить с мягкими стельками, то гемоглобинурия не возникает. Этот факт доказывает, что причина гемолиза – именно внешнее травмирование эритроцитов.

Диагностика

У лиц, имеющих маршевую гемоглобинурию, эритроциты не отличаются от нормальных красных клеток ни морфологически (даже во время острого гемолиза), ни биохимически. Единственным симптомом заболевания является появление гемоглобинемии и гемоглобинурии после продолжительной ходьбы или бега. При сопутствующем повреждении мышц может развиваться также миоглобинурия; однако функция почек при этом не страдает.

Лечение и профилактика

Специального лечения не требуется.

Профилактика сводится к ношению обуви с мягкими стельками, для спортсменов – кроссовки на высокой и мягкой подошве.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов в сосудах среднего и крупного калибра. ГА у пациентов с протезированными клапанами сердца и крупных сосудов обусловлена механическим внутрисосудистым разрушением эритроцитов. Гемолиз развивается у больных с протезированным аортальным клапаном (стеллитовые клапаны) или его дисфункцией (околоклапанная регургитация) примерно в 10% случаев. Однако искусственные митральные клапаны в виде биопротезов (свиные клапаны) редко вызывают гемолиз, значимый для больного. Кроме того, механический гемолиз может быть у пациентов с аортобедренными шунтами.

Механизм

Разрушение эритроцитов искусственными клапанами – результат одновременного воздействия ряда факторов: а) действие значительной силы на мембрану эритроцита при турбулентном токе крови; это особенно заметно, когда кровь под высоким давлением проталкивается через малое отверстие (например, при околоклапанной регургитации); б) прямого механического повреждения эритроцита в момент закрытия запирающего элемента клапана; в) повреждения мембраны эритроцита при прохождении его через отложения нитей фибрина на участках, где опорное кольцо клапана неплотно прилегает к тканям сердца; г) дополнительным фактором усугубляющим анемию является использование антикоагулянтов и антиагрегантов, которые приводят к возникновению микрокровоотечений из

слизистых, например, тонкой или толстой кишки.

Клиническая картина

При механической гемолитической анемии может наблюдаться:

1) анемический синдром, проявляющийся слабостью, снижением работоспособности, головокружением; реже обморочным состоянием, шумом в ушах, мельканием «мушек» перед глазами, нарастанием одышки и сердцебиения даже при обычной физической нагрузке, а у пожилых пациентов – учащением приступов стенокардии;

2) гемолитический синдром в виде субиктеричности склер, изменения окраски мочи (красноватая или бурая), болей в поясничной области, одутловатости лица.

Тяжелый гемолиз эритроцитов возможен после закрытия дефекта межпредсердной перегородки типа ostium primum заплатой из синтетического материала. Умеренное сокращение срока жизни эритроцитов с легкой анемией или без анемии иногда наблюдается при тяжелом обызвествлении аортального клапана. Механический гемолиз может быть характерен у пациентов, перенесших аортобедренное и аортокоронарное шунтирование.

Диагностика

В тяжелых случаях развивается выраженная анемия с содержанием гемоглобина < 70-80 г/л; в периферической крови выявляется ретикулоцитоз, появляются шизоциты, снижается содержание гаптоглобина, повышается активность ЛДГ, возникают гемоглобинемия и гемоглобинурия. С мочой может в течение длительного периода теряться большое количество железа (в виде гемоглобина или гемосидерина), что приводит к его дефициту, усугубляя симптомы анемии (сочетание с железодефицитной анемией). При подсчете миелограммы наблюдается раздражение эритроидного ростка костного мозга с усилением образования новых эритроцитов с нормальными их размерами и формой.

Лечение

1. При дефиците железа – терапия пероральными формами железа по 50-100 мг в день. При отсутствии эффекта – назначение парентерального железа, например, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат по 500-1000 мг на 200 мл физиологического раствора в/в капельно однократно. Повышение уровня гемоглобина в результате такого лечения улучшается оксигенация периферических тканей, в том числе миокарда, что может сократить частоту сердцебиения и уменьшить интенсивность механического гемолиза.

2. Ограничение физической активности уменьшает интенсивность гемолиза.

3. При тяжелой анемии – трансфузии донорских эритроцитов. Если эти меры безуспешны, необходимо полностью устранить околоклапанную регургитацию или поменять протез.

2. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ: ИНФЕКЦИИ, ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ТОКСИНЫ И ДР.

К экстракорпускулярным неиммунным гемолитическим анемиям относят те, которые возникают вследствие гемолиза, обусловленного повреждением мембраны эритроцитов различными внешними факторами: инфекциями, химическими веществами, токсинами (ядами) змей, пауков, рыб.

Тяжелым гемолизом могут сопровождаться инфекции. Одни возбудители инфекционных заболеваний, например, бартонеллеза, малярии и бабезиоза (пироплазмоз) паразитируют прямо в эритроцитах. Другие микроорганизмы оказывают не прямое повреждающее действие на эритроциты. Наиболее ярко оно выражено при сепсисе, этиологическим фактором которого является *Clostridium perfringens*. Этот анаэроб вырабатывает фосфолипазу, которая вызывает лизирование эритроцитов за счет нарушения связи между глицерином и фосфорной кислотой в молекуле лецитина. Бактериемия, вызванная стафилококками, стрептококками (пневмококками), палочкой *Escherichia coli* и некоторыми другими микроорганизмами также нередко сопровождается легким преходящим гемолизом с развитием ГА.

Гемолитические анемии, обусловленные инфекционным агентом

Малярия (код по МКБ10 – B50-B54) – является одним из вариантов паразитарного воздействия, для которого наиболее характерна тяжелая гемолитическая анемия. Возбудитель относится к трансмиссивной паразитарной инфекции рода *Plasmodium*. Заболевание характеризуется циклическим течением, рецидивами и проявляется лихорадочными пароксизмами, гепатоспленомегалией, анемией. Встречается в основном в странах с тропическим и субтропическим климатом, ежегодно заболевает от 300 до 500 млн. человек, а смертность достигает 1,5-3 млн. в год. Передается при укусе самки комара рода *Anopheles*.

Патогенез

Возбудитель малярии (*Plasmodium*) в организме человека размножается в гепатоцитах (на стадии спорозонта) и эритроцитах (на стадии мерозонта). Тропность к определенным клеткам определяется лиганд-рецепторным взаимодействием поверхностных молекул паразита и клеток хозяина. Находясь в тканях, возбудители не вызывают клинической симптоматики, но выходя в кровь и внедряясь в эритроциты, начинается процесс роста и деления. Для роста и развития плазмодиум использует гемоглобин и белки эритроцитов, для энергии – глюкозу. Конечным продуктом является токсичный пигмент гемозоин. Малярийные плазмодии вызывают лизис инфицированных и неинфицированных эритроцитов, подавляют гемопоэз, усиливают селезеночный

клиренс эритроцитов, что ведет к анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии.

Скопление инвазированных эритроцитов в сосудах головного мозга, внутренних органов, почек, печени, кишечника, костного мозга, плаценты приводит к приклеиванию поражённых эритроцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и их секвестрации с последующей закупоркой сосудов и ишемии поражённых органов. Эритроциты становятся ригидными, что ухудшает реологические свойства крови и усугубляет нарушение микроциркуляции.

Клиническая картина

Продромальный период длится 1-5 дней и характеризуется общевоспалительной реакцией. В малярийном лихорадочном приступе выделяют три фазы: озноб, жар и потливость. Фаза потрясающего озноба продолжается от нескольких минут до 1-2 часов и сменяется стадией жара. Температура тела достигает 40-41°C, кожные покровы становятся сухими и горячими, лицо краснеет. Головная боль, боли в поясничной области и суставах усиливаются. Фаза жара продолжается от одного до нескольких часов и сменяется периодом потоотделения. Температура критически падает, потоотделение профузное. Продолжительность пароксизма составляет 6-10 часов. После пароксизма наступает период апиреksии, длящийся около 40 часов.

Для малярии характерны гипотония, тахикардия соответственно температуре тела, увеличение печени (с первых дней заболевания), спленомегалия (со второй недели болезни). Острый гемолиз часто сочетается с церебральными расстройствами. В основе гемолиза лежит высокая ломкость эритроцитов, активация ретикулоэндотелиальной системы, отложение циркулирующих иммунных комплексов на эритроцитах и макрофагах. В первую очередь гемолизируются пораженные эритроциты, нормальные также подвергаются гемолизу. Иногда острый гемолиз и нарастающая острая почечная недостаточность требуют гемодиализа.

Диагностика

Большое значение в диагностике имеет выяснение эпиданамнеза (выезд за границу в тропические или субтропические страны эндемичные по малярии).

В гемограмме признаки гемолитической анемии, лейкопения (нейтропения, анэозинофилия, относительный лимфоцитоз), повышение СОЭ. При микроскопическом исследовании пораженные эритроциты могут быть в диаметре увеличены до 10-12 мкм (макроцитоз), неправильной формы, с бахромчатым краем, содержать множественные мелкие или крупные азурофильные зерна. Важно проводить микроскопическое исследование крови (тонкий мазок и

толстая капля), окрашенные по Романовскому-Гимзе с подсчетом числа паразитов в 1 мкл крови. Молекулярно-генетический метод (ПЦР) обнаружения ДНК паразита позволяет поставить окончательный диагноз.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать с менингитами, брюшным тифом, сепсисом, арбовирусными инфекциями, гепатитами, лептоспирозом, возвратным тифом, геморрагическими лихорадками, вирусными энцефалитами, кишечными инфекциями, трипаномозом, висцеральным лейшманиозом.

Лечение

1. Этиотропная терапия: аминохинолины (хлорохин, гидроксихлорохин), хинолинметанола (мефлохин), производные артемизинина (артемизинин, артезунат), бигуаниды (прогуанил), комбинированные препараты (хлорохин с прогуанилом – саварин, атовахон с прогуанилом – маларон).

2. Патогенетическая и симптоматическая терапия: при снижении гематокрита ниже 20-25 % или гемоглобина ниже 60-70 г/л показано переливание донорских эритроцитов. Для снижения интоксикации – инфузионная терапия, для снижения высокой лихорадки – нестероидные противовоспалительные препараты.

Гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов

Контакт с ядовитыми змеями и ящерицами (код по МКБ10 – X20), контакт с ядовитыми пауками (код по МКБ10 – X21), контакт со скорпионом (код по МКБ10 – X22)

Характеристика

Гемолиз эритроцитов может быть результатом прямого действия яда змей и пауков на эритроциты. Ядовитыми змеями, обладающими гемолитическими ядами, являются гремучая змея, гюрза, гадюка, щитомордник, ядозуб, эфа, кобра (у двух последних – яд обладает смешанным эффектом – гемолитическим и нейропаралитическим). Яд кобры оказывает прямое гемолитическое действие *in vitro*. При укусе кобры у человека возникает умеренный гемолиз с микросфероцитозом. Укусы пауков, особенно бурого отшельника, вызывают острый внутрисосудистый гемолиз, продолжающийся от нескольких дней до недели.

Эпидемиология

Гремучие змеи (подсемейство гадюковые) в большей степени обитают в Америке, однако 70 видов в Азии, три – в России. Гадюки являются самыми распространенными змеями и встречаются практически на всей территории России.

Патогенез

Яд гадюки содержит фосфолипазу, геморрагин (вызывает дегенерацию и лизис эндотелия), гиалуронидазу (протеолитический фермент), лецитиназу и другие биологически активные вещества. Проникая в кровь, яд посредством фосфолипазы активи-

рует лецитин, который обладает гемолитическим и цитолитическим эффектом с поражением клеток крови (прежде всего эритроцитов) и тканей, вызывая кардиотоксический, антикоагуляционный и цитолитический эффекты. Змеиный яд является причиной развития ДВС-синдрома, приводит к высвобождению биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, и др.) с последующим падением артериального давления, нарушением микроциркуляции, отеком тканей с развитием гиповолемии, шока, острой анемии и дистрофические изменения в паренхиматозных органах.

Клиническая картина

При укусах змей характерны:

1) симптомы интоксикации (слабость, головокружение, бледность кожных покровов, тошнота, рвота, обморочные состояния, малый и частый пульс, снижение АД – за счет высвобождения в кровоток гистамина и других шоковых субстанций);

2) развитие внутрисосудистого гемолиза эритроцитов (анемия с ретикулоцитозом, неконъюгированная гипербилирубинемия, повышение уровня свободного гемоглобина в крови, гемоглобинурия, гиперплазия красного кровяного ростка костного мозга);

3) развитие ДВС-синдрома (гемокоагуляционный шок) с обильной внутренней крово- и плазмотерией, гиповолемией (постгеморрагический шок). Свертываемость крови в первые 30-90 мин резко повышается; отмечаются отложение фибрина в капиллярах и множественные микротромбозы. Затем наступает длительная фаза гипокоагуляции с выраженной гипофибриногенемией и кровоточивостью (носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровоизлияния в органы, оболочки мозга, серозные оболочки и т. п.).

Лечение

Неотложные мероприятия: венозный жгут при укусе гадюковых накладывать нельзя в связи с ухудшением кровообращения в пораженной конечности. Поэтому им необходимо провести ряд мер.

I. Неспецифические меры:

- 1) иммобилизация пораженной конечности,
- 2) введение антигистаминных препаратов,
- 3) назначение обезболивающих средств (нестероидные противовоспалительные средства, реже наркотические анальгетики),
- 4) проведение инфузионной терапии (коллоиды / кристаллоиды),
- 5) введение глюкокортикостероидных препаратов (2-5 мг/кг преднизолона).

II. Специфическая мера – поливалентная лошадиная очищенная концентрированная сыворотка против ядов (гюрзы, эфы, кобры). Сыворотку вводят в разведении по методу Безредко: 1:100 внутривенно в количестве 0,1 мл, затем через 10-15 мин 0,1 мл в неразведенном виде подкожно, а через 30 минут вводят оставшуюся дозу внутримышечно в под-

лопаточную область. По жизненным показаниям в экстренной ситуации можно ввести внутривенно от 10 мл до 70 мл после предварительного внутримышечного введения димедрола 1% раствора 1 мг/кг и преднизолона 5 мг/кг. Важно помнить, что при введении сыворотки возможно развитие аллергического (анафилактического) шока.

III. Меры по лечению осложнений. При ДВС-синдроме наиболее эффективны массивные струйные, а затем капельные трансфузии компонентов крови и кровезаменителей. При тяжелых отравлениях на протяжении первых суток вводят 800–1500 мл компонентов крови (донорские эритроциты, карантинизированная свежезамороженная плазма), в последующие дни – по 200–600 мл. При более легких отравлениях и при лечении детей дозы снижают в 2-4 раза.

Гемолитическая анемия, обусловленная токсическим эффектом меди. Медь обладает прямым токсическим эффектом. Гемолиз может наблюдаться у людей, подвергшихся действию солей меди (например, во время гемодиализа). Преходящий гемолиз при болезни Вильсона-Коновалова, вероятно, также обусловлен действием меди.

Гемолитическая анемия при ожогах. При обширных ожогах мембрана эритроцита теряет стабильность вследствие денатурации спектрина, наблюдаются фрагментация и дробление эритроцитов. У больных отмечается выраженный микросфероцитоз, гемоглобинемия, а в ряде случаев – гемоглинурия.

Шпороклеточная анемия (гемолитическая анемия с эритроцитами причудливой формы) – наблюдается при тяжелых паренхиматозных заболеваниях печени, в частности, при алкогольном циррозе печени; анемия является плохим прогностическим признаком.

Патогенез

Мембрана шпоровидных эритроцитов при обычном содержании фосфолипидов содержит на 50–70% больше холестерина, чем в норме. Избыток холестерина в мембране эритроцита снижает ее текучесть и уменьшает способность эритроцита к деформации. Ригидные, перегруженные холестерином эритроциты не могут пройти через красную пульпу селезенки, тем более при циррозе печени, когда разрушение клеток крови в селезенке усилено вследствие застойной спленомегалии.

Клиника и диагностика

Характеризуется анемическим синдромом и синдромом гемолиза. По тяжести шпороклеточная анемия намного превосходит анемию, которая обычно наблюдается при циррозе печени. В мазке крови обнаруживают характерные эритроциты неправильной формы с множеством шиловидных выростов (шпоровидные), отмечаются ретикулоцитоз и другие признаки гемолиза. Продолжительность жизни эритроцитов сокращается ($T_{1/2}$ Cr51 уменьшается

с 26-32 суток до 6 суток). Шпороклеточная анемия обычно развивается на поздних стадиях цирроза печени; более 90% больных умирают в течение года с момента ее выявления. Диагноз ставят при обнаружении специфических морфологических изменений эритроцитов и признаков гемолиза.

При $\alpha\beta$ -липопротеидемии наблюдается легкий гемолиз. Эритроциты, которые появляются при этом заболевании, называют акантоцитами.

При уремии в мазке крови присутствуют эхиноциты – эритроциты, поверхность которых равномерно покрыта треугольными выростами. При прохождении через сосудистое русло такие эритроциты более подвержены разрушению. Однако следует помнить, что в большинстве случаев присутствие эхиноцитов в мазке крови – это артефакт.

Лечение

1. Трансфузии эритроцитов. При развитии тяжелого анемического синдрома, а особенно – анемической прекомы или комы показано переливание донорских эритроцитов. Однако при шпороклеточной анемии трансфузии эритроцитов мало эффективны, т.к. в перелитых донорских эритроцитах возникает тот же дефект, и они разрушаются почти так же быстро, как и собственные эритроциты больного.

2. Спленэктомия. Преждевременное разрушение эритроцитов прекращается после спленэктомии. Однако спленэктомия представляет большой риск для больного с тяжелым заболеванием печени, осложненным портальной гипертензией и нарушением свертывания крови. Она показана только в том случае, когда гемолиз служит основным проявлением заболевания, а операционный риск низкий.

Гидремический гемолиз (утопление). Гидремический гемолиз один из вариантов гемолитической анемии, который может возникать при утоплении.

Патогенез и клиническая картина

1. При утоплении пресная (или дистиллированная) вода попадает в большом количестве через легкие, а также через желудочно-кишечный тракт в организм человека. Происходит: 1) набухание альвеол; 2) вода путем прямой диффузии попадает через альвеолярно-капиллярную мембрану в кровотоки, где приводит к резкому увеличению объема циркулирующей крови; 3) концентрация веществ (солей) в эритроцитах больше, чем в плазме, разведенной водой. Из-за разности концентраций солей наблюдается осмотический градиент, в результате которого вода поступает в эритроцит, приводит к его резкому набуханию и разрушению (гемоглизу); 4) вследствие массивного гемолиза в плазму крови выходит большое количество ионов калия, развивается гиперкалиемия с последующей фибрилляцией желудочков сердца и острой сердечной недостаточностью.

2. При утоплении в соленой воде (морской), которая по отношению к крови является гипертониче-

ской средой, ситуация иная. Соленая вода, попадая в легкие, приводит к выходу в просвет альвеол жидкой фазы крови с быстрым (молниеносным) развитием отёка легких и возникновением острой легочной недостаточности. Гемолиз при утоплении в соленой воде не характерен.

Лечение

1. Необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, максимально удалить воду из легких.

2. Учитывая развитие гиперкалиемии – введение

диуретиков (лазикс), плазмаферез, гемодиализ, инфузионная терапия растворами, не содержащими калий.

3. Трансфузии эритроцитов показаны в связи с развитием массивного гемолиза при тяжелой анемии.

4. Обязательная транспортировка такого пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии даже при отсутствии явной клиники гемолиза в связи с возможностью развития у него фибрилляции желудочков.

3. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) или болезнь Маркиафавы-Микели (код по МКБ10 – D59.5) – приобретенная форма гемолитической анемии, связанная с изменением структуры мембраны, обусловленной соматической мутацией. Относится к группе орфанных (редких) заболеваний.

Патогенез

Причина развития данного клонального заболевания обусловлена приобретенной соматической мутацией гена фосфатидил-инозитол-гликана класса А (PIG-A), расположенного на X-хромосоме (Xp22.1) и кодирующего синтез гликозил-фосфатидил-инозитольных протеинов (GPI) в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Физиологическая роль этого протеина GPI-A, который называется якорным белком, заключается в том, что с помощью его на поверхности клеток фиксируются белковые структуры, защищающие собственные клетки крови от деструктивного воздействия активированного комплемента.

Наиболее значимыми якорными белками являются CD59 (Protectin; MAC-inhibitor) и CD55 (DAF – decay-accelerating factor). Белок CD59 формирует защитный барьер на эритроцитах от лизиса, вызываемого активацией системы комплемента, и предотвращает образование мембрано-атакующего комплекса (МАК). Белок CD55 предотвращает формирование конвертаз C3, тем самым ослабляя каскад реакций комплемента.

Однако при мутации гена PIG-A появляется патологический клон эритроцитов, имеющих мембранные дефекты в виде сниженной экспрессии якорных белков. Поэтому такие эритроциты, утратившие защиту от МАК и активированного комплемента, легко подвергаются лизису (гемолизу). Поскольку в основе формирования ПНГ-клона лежат изменения на уровне ГСК, нарушенная экспрессия якорных протеинов может быть обнаружена на различных клеточных линиях, но повышенному разрушению подвержены именно эритроциты и внутрисудистый гемолиз играет ключевую роль в картине за-

болевания.

В патогенезе заболевания и его исхода большое значение имеют тромбозы, которые при ПНГ обусловлены сложным патофизиологическим механизмом: сочетание повышенной активации тромбоцитов и эндотелия, нарушение фибринолиза, вазоконстрикция сосудов.

Клиническая картина

Основными клиническими синдромами, характерными для данной патологии, являются:

- 1) гемолитический (гемолитическая анемия),
- 2) тромботический (повышенное тромбообразование),
- 3) цитопенический (за счёт нередкой при ПНГ костномозговой недостаточности).

Эти синдромы могут встречаться у пациентов с ПНГ в различном сочетании. Для данного заболевания характерны клинические и лабораторные признаки внутрисудистого гемолиза и костномозговая недостаточность, особенно в случаях, ассоциированных ПНГ с апластической анемией форм (АА/ПНГ). В последнем случае, наряду с признаками ПНГ, выявляются и характерные критериальные признаки АА.

Заболевание может дебютировать с тромботического события, но при этом обычная антикоагулянтная терапия не в состоянии обеспечить контроль тромбозов. Возможны как венозные, так и артериальные тромбозы различной локализации, наблюдаемые даже при небольшом размере ПНГ-клона и минимальном гемолизе. Согласно данным сравнительных исследований, ПНГ является одним из наиболее опасных протромботических состояний – один из вариантов приобретенной тромбофилии. Тромботические осложнения наблюдаются у 29-44% больных, из которых при тяжёлом течении ПНГ 40-67% случаев заканчиваются летальным исходом.

Нередкими осложнениями при ПНГ являются хроническая болезнь почек и повышенное легочное давление.

ПНГ может быть: 1) отдельной нозологической формой; 2) ПНГ-клоном различной величины,

встречающимся у определённой части больных апластической анемией (до 70% больных), миелодиспластическим синдромом (10-25%) и, реже, при других онкогематологических заболеваниях. В связи с этим, согласно рекомендациям международных руководств и отечественных клинических рекомендаций, классификация ПНГ предусматривает следующие варианты:

- классическая форма, характеризующаяся клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга;

- ПНГ, диагностируемая у пациентов с АА (АА/ПНГ), с МДС (МДС/ПНГ) и, крайне редко, с миелофиброзом (первичный миелофиброз/ПНГ), когда при этих заболеваниях имеются клинические и/или лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза, а в периферической крови определяется патологический клон клеток с ПНГ-фенотипом;

- субклиническая форма заболевания (АА/сПНГ, МДС/сПНГ, первичный миелофиброз/сПНГ), диагностируемая у пациентов без клинических и лабораторных признаков гемолиза, но при наличии миелонормального клона клеток с ПНГ-фенотипом.

Диагностика

Стандартом диагностики является в настоящее время обнаружение ПНГ-клона (клеток с ПНГ-фенотипом) методом высокочувствительной проточной цитометрии с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (для ретикулоцитов и эритроцитов), CD24/FLAER (для гранулоцитов), CD14/FLAER (для моноцитов). Этот метод позволяет определять популяцию клеток крови с дефицитом GPI-якорных протеинов (ПНГ-клон). Общий размер клона, определяемый по популяциям лейкоцитов, может колебаться в широких пределах. Размер клона менее 1% обычно клинического значения не имеет и существенными отклонениями в клинико-лабораторных показателях не сопровождается. Проявления заболевания, связанные с наличием ПНГ-клона, начинают выявляться, как правило, при его размерах свыше 10% от общего количества клеток крови.

Показаниями для проведения скрининга на ПНГ являются:

- 1) внутрисосудистый гемолиз по данным гемоглобинурии или повышению свободного гемоглобина в плазме;

- 2) необъяснимый гемолиз в комбинации с одним из следующих признаков: а) дефицит железа, б) боли в животе, в) тромбоз, г) гранулоцитопения и/или тромбоцитопения, д) приобретенная Кумбс-негативная гемолитическая анемия (без шизоцитов в анализе крови, не связанная с инфекциями);

- 3) тромбоз с необычными проявлениями: а) необычная локализация (печеночные и другие внутрибрюшные вены, церебральные синусы, кожные вены), б) признаки сопутствующей гемолитической

анемии, в) необъяснимыми цитопениями;

- 4) признаки недостаточности костного мозга, в том числе при АА, индолентных формах МДС. При выявлении той или иной формы заболевания с наличием ПНГ-клона, тактика ведения пациента зависит как от конкретной нозологической формы, так и от размера и клинической значимости ПНГ-клона.

При классической ПНГ и при сочетанных патологиях необходимо определить степень активности имеющегося гемолиза и оценить риск развития тяжёлых осложнений. Анемия не является индикатором активности процесса, поскольку при ПНГ отсутствие анемии не говорит об отсутствии клинически значимого гемолиза и риска тромбозов. Наиболее информативным показателем – биомаркером гемолиза при ПНГ – является уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, поскольку ЛДГ напрямую коррелирует с уровнем свободного гемоглобина, а повышение ЛДГ \geq в 1,5 раза выше верхней границы нормы при постановке диагноза почти в 5 раз увеличивает риск смертности у больных ПНГ. Кроме того, показано, что пороговое значение ЛДГ $>$ 1,5 верхней границы нормы – наиболее чувствительный предиктор тромбозов. Пациенты с критическим превышением уровня этого показателя требуют тщательно наблюдения и активной терапии.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать ПНГ необходимо с аутоиммунными гемолитическими анемиями, при которых наблюдается внутрисосудистый гемолиз. В диагностике аутоиммунной ГА помогает положительная проба Кумбса, а также обнаружение неполных тепловых, полных холодных агглютининов и двухфазных гемолизинов. При дифференциальной диагностике ПНГ с наследственной ГА, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, необходимо учитывать, что гемолиз при последней развивается чаще после приема лекарств. Кроме того, качественное, а при необходимости – количественное определение активности Г-6-ФДГ помогает правильно поставить диагноз. Может возникнуть необходимость дифференцировать ПНГ от дизэритропоэтических анемий и свинцовой интоксикации. При дизэритропоэтических анемиях наблюдается нормальное содержание лейкоцитов и тромбоцитов, в костном мозге – увеличено количество двуядерных эритрокариоцитов. При свинцовом отравлении в моче повышено содержание δ -аминолевулиновой кислоты. Данные проточной цитометрии позволяют подтвердить или исключить наличие ПНГ-клона.

Может вызвать определенные трудности дифференциальный диагноз ПНГ и АА, особенно при размерах клона в пределах 20-50%. Клон меньшего размера, как правило, сопровождается АА без клинически значимых проявлений, при наличии же клона свыше 50% обычно имеются клинико-лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза и/или тромбозов.

Лечение

При ПНГ тактику лечения определяет вариант патологии, степень активности заболевания и наличие факторов высокого риска угрожающих жизни осложнений.

1. В качестве симптоматического поддерживающего лечения применяют: а) трансфузии донорских эритроцитов; б) препараты железа при выявленном дефиците железа назначаются с осторожностью, поскольку возможно усиление гемолиза; в) хелаторы железа используют крайне редко, поскольку риск вторичной перегрузки железом относительно низкий вследствие хронической потери железа за счёт гемоглобинурии и хронической гемосидеринурии; г) проведение инфузионной дезинтоксикационной терапии оправдано при развитии гемолитического криза, а в некоторых случаях и применение методов экстракорпоральной детоксикации, вплоть до гемодиализа при острой почечной недостаточности.

2. Острые тромбозы, в особенности синдром Бадда-Киари и тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, требуют тромболитика. Лечение гепарином начинают немедленно и продолжают в течение нескольких дней (чаще 7-10 дней), после чего переходят на пероральные антикоагулянты непрямого или прямого действия – варфарин, ривароксабан.

3. Как и при других анемиях, связанных с хроническим гемолизом, назначается поддерживающая терапия фолиевой кислотой, по показаниям – витамином В12.

4. Патогенетическая терапия – назначение таргетного препарата экулизумаб. Комплексная поддерживающая терапия при гемолитической ПНГ облегчает состояние пациентов и позволяет поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне, но мало влияет на развитие жизненно угрожающих осложнений и прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента. Однако течение и прогноз ПНГ кардинально меняет применение средств таргетной терапии, хотя назначение такой терапии лимитировано высокой ее стоимостью, особенно с учётом того, что такое лечение является пожизненным. В связи с этим, особенно важно оценить риски у каждого больного ПНГ и определить показания к назначению таргетного препарата – экулизумаба.

Экулизумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента и формирования мембраноатакующего комплекса (МАК – C5b-9). Препарат не излечивает больного и не уменьшает размер ПНГ-клона, но является единственным эффективным средством патогенетической терапии, предотвращающим развитие тяжелых и жизнеугрожающих осложнений.

Стандартная схема терапии экулизумабом включает в себя 5-недельный начальный цикл с внутривенными введениями раствора 600 мг препарата 1 раз в неделю в течение 4-х недель и 900 мг на 5-й неделе. В последующую поддерживающую фазу вводится по 900 мг экулизумаба каждые 14 ± 2 дней. Данная схема обеспечивает удовлетворительный контроль комплемент-опосредованного гемолиза у абсолютного большинства больных. Эффективность терапии может различаться по причине генетически обусловленных индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, что может приводить у части пациентов к явлениям так называемого «прорывного гемолиза». Для таких пациентов рассматриваются схемы введения с сокращением интервалов или повышением разовой дозы экулизумаба.

За 2 недели до начала применения препарата всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка, а также ревакцинацию в плановые сроки. Основным параметром успешности таргетной терапии является снижение уровня ЛДГ менее 1,5 верхней границы нормы. Субоптимальный ответ с сохранением анемии и потребностью в трансфузиях эритроцитов у части пациентов может быть обусловлен костномозговой недостаточностью, особенно при вариантах заболевания, ассоциированных с АА или С3-опосредованным экстравазкулярным гемолизом.

5. Проведение трансплантации костного мозга сопряжено с высоким риском осложнений, особенно при наличии хронического внутрисосудистого гемолиза. Поэтому для лечения ПНГ трансплантация, как самостоятельный метод, не рекомендуется.

6. При выявлении у больного ПНГ, связанной с другими синдромами костномозговой недостаточности, необходимо оценить степень аплазии и при ее ведущей роли в патогенезе анемии лечение проводить по программам терапии основного заболевания. 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. Имеются данные об успешном и безопасном применении сочетанной иммуносупрессивной терапии больных АА/ПНГ анти timоцитарным глобулином, циклоспорином и экулизумабом. Показания к проведению ТКМ при сочетанных вариантах заболевания без тяжёлого гемолиза определяются общепринятыми стандартными показаниями к трансплантации при тяжёлой АА.

4. МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

К микроангиопатическим ГА относятся неиммунные гемолитические анемии, при которых гемолиз обусловлен механическим повреждением эритроцитов внутри сосудов мелкого калибра. Такие гемолитические анемии наблюдаются при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) и других комплемент-зависимых заболеваниях, при патологии сосудистой стенки (гипертонический криз, эклампсия, отторжение трансплантированной почки, диссеминированные злокачественные опухоли, гемангиомы, геморрагический васкулит – болезнь Шенлейна-Геноха), при ДВС-синдроме. Основным механизмом повреждения эритроцитов при этих заболеваниях и состояниях является отложение фибрина на стенках артериол, а проходя под давлением сквозь нити фибрина, эритроциты разрезаются (разрушаются), что приводит к гемолитической анемии.

Тромботическая (микроангиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (код по МКБ10 – M31.1)

Этиология

Причиной ТТП является дефицит металлопротеиназы (ADAMTS-13), расщепляющей мультимеры фактора Виллебранда. Выделяют врожденную (генетически обусловленную) и симптоматическую (приобретенную) тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

1. Врожденная форма ТТП обусловлена мутацией гена ADAMTS-13 (ген локализован на 9-й хромосоме). В настоящее время описано несколько десятков мутаций этого гена.

2. Симптоматическая форма ТТП обусловлена иммунными механизмами, на которые указывает связь тромботической тромбоцитопенической пурпуры с беременностью, ВИЧ-инфекцией, системно-красной волчанкой, системной склеродермией, синдромом Шегрена, трансплантация костного мозга и др. Кроме того, причинами ТТП могут быть метастазы рака, гемобластозы, ПНГ, высокодозная химиотерапия, инфекции. Описан случай развития ТТП, ассоциированной с лечением клопидогрелем и интерфероном при гепатите С.

Патогенез

В основе патологического процесса лежит микроангиопатическая гемолитическая анемия и распространенный тромбоз мелких сосудов, что приводит к прогрессирующему повреждению и полиорганной недостаточности. При повреждении эндотелия (инфекцией, токсином, иммунным комплексом, цитокинами воспаления) происходит выход и активация фактора Виллебранда и других веществ, вызывающих спонтанную агрегацию тромбоцитов с образованием тромбоцитарных микротромбов и отложение фибрина. У больных ТТП артериолы заполнены

гиалиновыми массами, состоящими из фибрина и тромбоцитов. Часто образуются микроаневризмы артериол. При прохождении эритроцитов под высоким давлением через артериолы происходит механическое повреждение их мембраны с последующей гибелью (гемолиз).

Клиническая картина

Начало заболевания может быть острым, но даже в этом случае оно длится от нескольких суток до нескольких недель или месяцев. Наблюдаются следующие основные синдромы:

- 1) гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом,
- 2) геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией,
- 3) лихорадка (не всегда),
- 4) острая почечная недостаточность (ОПН),
- 5) преходящая очаговая неврологическая симптоматика и нарушение сознания.

Тяжесть тромбоцитопении чаще соответствует тяжести анемии. Неврологическая симптоматика наблюдается более чем у 90% умерших от ТТП больных. Нарушения со стороны нервной системы появляются обычно при выраженной тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9 / \text{л}$). Сначала могут появиться помрачение или угнетение сознания, затем наблюдаются эпилептические припадки, гемипарез, афазия, выпадение полей зрения, возможно развитие сопора и комы. Поражение сосудов сердца может привести к внезапной смерти.

Диагностика

Сочетание таких признаков, как 1) гемолитическая анемия с фрагментацией эритроцитов, 2) тромбоцитопения без значительных изменений в показателях коагулограммы, 3) лихорадка, 4) ОПН и 5) неврологические нарушения, считается патогномичным для ТТП.

В диагностике помогает трепанобиопсия костного мозга или биопсия кожи, мышц, десен, лимфоузлов, где в 30-40% случаев в мелких сосудах обнаруживаются гиалиновые тромбы с положительной окраской на фибрин, без признаков воспаления в сосудистой стенке. При иммунофлюоресцентном окрашивании в артериолах выявляют отложения комплемента и иммуноглобулинов. В артериях, артериолах и клубочковых капиллярах почек обнаруживают отложения фибрина.

Тяжесть заболевания определяется 1) выраженностью анемии, 2) тромбоцитопенией и 3) активностью ЛДГ в сыворотке (увеличивается вследствие внутрисосудистого гемолиза). Показатели коагулограммы, включая протромбиновое время, АЧТВ, содержание фибриногена и продуктов деградации фибрина, обычно в норме или лишь слегка отклонены от референтных значений. Если же показате-

ли коагулограммы указывают на значительное потребление факторов свертывания, то диагноз ТТП сомнителен. Почти у 20% больных обнаруживают антинуклеарные антитела. Тест с безтромбоцитарной плазмой больного, которая вызывает агрегацию отмытых нормальных донорских тромбоцитов, не купирующуюся аспирином, позволяет поставить диагноз ТТП.

Основа же диагностики – определение сниженной (менее 10%) активности ADAMTS-13, для чего необходим забор крови до проведения инфузионной терапии, особенно трансфузий гемокомпонентов (плазмы).

Дифференциальный диагноз

ТТП необходимо дифференцировать с системными васкулитами, для которых характерно увеличение уровня IgG и комплемента на тромбоцитах, предрасполагающими к ее развитию.

Дифдиагностику проводят также с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и синдромом Эванса-Фишера (аутоиммунная тромбоцитопения с аутоиммунной ГА), наблюдаемого при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) с аутоиммунным компонентом. При ИТП отсутствует гемолитическая анемия. При синдроме Эванса-Фишера прямая проба Кумбса положительная, тогда как при ТТП – отрицательная, выявляются шизоциты в отсутствие микросфероцитоза.

ТТП дифференцируют с ДВС-синдромом, при котором в коагулограмме определяются маркеры тромбинемии (Д-димер, РФМК), депрессия основных физиологических антикоагулянтов (антитромбин-III, протеин С), а также при ДВС-синдроме характерно развитие синдрома полиорганной недостаточности. В то же время при ТТП характерна глубокая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, большое количество циркулирующих агрегатов тромбоцитов, а в коагулограмме – без существенной депрессии физиологических антикоагулянтов.

Лечение

ТТП – прогрессирующее опасное для жизни состояние требующее неотложной терапии.

1. Единственный эффективный способ терапии ТТП – массивные заменные переливания свежезамороженной плазмы (СЗП) с целью повышения уровня ADAMTS-13, защиты внутренних органов от повреждений и повышения числа тромбоцитов. Плазмаферез необходимо проводить в объеме 2-2,5 л с заменой плазмы больного таким же объемом донорской СЗП.

2. При неэффективности плазмозамены проводят иммуноадсорбцию плазмы больного на обменных колонках с белком А (компонент клеточной стенки стафилококков) с сорбированием иммунных комплексов и мультимеров фактора Виллебранда.

3. Дефибротид – полидеоксинуклеотид, который препятствует тромбообразованию в сосудистом русле и развитию полиорганной недостаточности.

Дефибротид назначается по 25 мг/кг внутривенно медленно (в течение 2-х часов) на протяжении 5-7 дней.

4. Имеются сообщения об успешном лечении ТТП винкристином, ритуксимабом, особенно если ТТП ассоциирована с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).

При тяжелом течении заболевания части пациентов может потребоваться ИВЛ.

Гемолитико-уремический синдром (код по МКБ10 – D59.3) – системная тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная дисрегуляцией в системе комплемента, которая характеризуется триадой признаков: 1) Кумбс-негативной гемолитической анемией, с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), 2) тромбоцитопенией и 3) острой почечной недостаточностью. Эти признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии, т.е. распространенной окклюзией сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими из-за повреждения эндотелия. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) во многом и схож с ТТП. Для него характерны те же самые изменения в артериолах (однако могут быть поражены изолированно только почки) и те же лабораторные признаки, также имеется определенная связь с ADAMTS-13.

Подразделяют на: 1) типичный ГУС (чаще встречается у детей) – ассоциированный с кишечной инфекцией (пост-диарейный или STEC-ГУС), реже с другими инфекциями; 2) атипичный ГУС (аГУС) – ассоциирован обычно с генными нарушениями, но может быть приобретенной формой при образовании антител к факторам, регулирующим активацию системы комплемента, в первую очередь – плазменному фактору H.

Этиопатогенез

1. Как правило, заболеванию предшествует гастроэнтерит с кровавым поносом, вызванный энтерогеморрагическим штаммом *E. coli* (с серотипом O111 или O121, или O103). Инфекция обнаруживается примерно у 85% пациентов с ГУС. Эти бактерии вырабатывают шигатоксин или вератоксин (токсин, близкий цитотоксину *Shigella dysenteriae*). Токсин перемещается из кишечника в эндотелиальную клетку, связываясь с рецептором Gb3 эндотелия почечных сосудов, ЦНС и других органов. Активная часть шигатоксина проникает внутрь клетки, нарушает функцию рибосом, подавляя синтез белков с последующей гибелью эндотелиальной клетки. Кроме того, шигатоксин индуцирует местную продукцию провоспалительных цитокинов, запускающих каскад воспалительных и прокоагуляционных событий. В результате поражения эндотелия запускается система свертывания и активация тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно почек с полседующим развитием ОПН, а также происходит механическое повреждение эритроцитов (гемолиз), которые дви-

жуются с большой скоростью в сосудах, имеющих микротромбы.

Иногда заболевание носит семейный характер. Возможно развитие ГУС у больных раком желудка, толстой кишки, молочной железы, при тяжелых инфекциях, а также после ТКМ. Противоопухолевые средства (митомицин, цисплатин, блеомицин и др.) также могут стать причиной ГУС.

2. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) связан с генетически обусловленными дефектами, приводящими к дисфункции каскада комплемента в виде неконтролируемой активации альтернативного пути. В зависимости от типа наследования заболевание может проявиться в раннем детском возрасте (аутосомно-доминантная форма) или уже во взрослом (аутосомно-рецессивная форма). Нередко протекает волнообразно с чередованием периодов ремиссий различной продолжительности и обострений.

Клиническая картина

Началу заболевания типичного ГУС нередко предшествует вирусная инфекция. СТЕС-ГУС чаще развивается при разрешении инфекционного энтероколита.

Для заболевания характерно:

- 1) лихорадка,
- 2) неиммунная гемолитическая анемия,
- 3) тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в виде петехиальной сыпи на коже, носовых кровотечений,

4) острая почечная недостаточность, которая протекает тяжело, часто с олигурией и артериальной гипертензией и, как правило, переходит в хроническую почечную недостаточность,

5) достаточно часто помимо почек поражается кишечник, что сопровождается разлитой болью в животе, диареей с примесью крови.

При поражении сердца наблюдаются предсердная аритмия, шум трения перикарда, перикардиальный выпот.

Клиническая картина ГУС и аГУС существенно не отличается.

Прогноз у детей более благоприятный, чем у взрослых.

Диагностика

В гемограмме выявляется умеренная или тяжелая гемолитическая анемия, ретикулоцитоз; в мазке крови – множество шизоцитов (что характерно для ГУС). Количество лейкоцитов – обычно в норме; почти всегда отмечается тромбоцитопения. Также характерно снижение уровня гаптоглобина и повышение активности ЛДГ. Уровень билирубина в сыворотке крови чаще нормальный или слегка повышен. Прямая проба Кумбса отрицательна. Уровень креатинина в сыворотке к моменту диагностики синдрома повышен и продолжает повышаться в течение нескольких недель по мере нарастания ОПН.

Коагулограмма у большинства больных не из-

менена, однако может отмечаться незначительное удлинение тромбинового времени и повышение уровня продуктов деградации фибрина. В общем анализе мочи выявляется гематурия, протеинурия, цилиндрурия (зернистые и гиалиновые цилиндры). Основным патоморфологическим признаком ГУС является отложение фибрина в стенке капилляров и артериол преимущественно в почках, значительно реже – в других органах.

Диагноз аГУС основывается на семейном анамнезе и лабораторных данных, исключающих другие варианты ТМА.

Дифференциальный диагноз

Необходимо дифференцировать ГУС с ДВС-синдромом (аналогично дифференциальной диагностике при ТТП). Также проводят дифференциальный диагноз с ТТП: при гемолитико-уремическом синдроме преимущественно поражаются почки, чаще болят дети, заболевание возникает остро в большинстве случаев с инфекционно-токсического синдрома и ассоциировано с острой кишечной инфекцией, что отличает от ТТП. Показан посев кала, определение антител к E.coli.

Лечение

У пациентов с ГУС необходим четкий расчет жидкости и дегидратация при перегрузке жидкостью. Для лечения используют диализ, заменное переливание плазмы, трансфузии эритроцитов.

1. Диализ необходимо проводить при выраженной гиперкалиемии и метаболическом ацидозе. Рекомендуется проводить перетонеальный диализ с помощью катетера Tenckhoff до развития ОПН. Высокие дозы диуретиков (фуросемид, лазикс по 1-5 мг/кг массы тела), гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами в настоящее время назначаются редко. Также нежелательно назначение растворов соды из-за риска усугубления гипергидратации.

2. При типичном ГУС в тяжелых случаях особенно при поражении ЦНС рекомендуется проведение массивного заменного переливания плазмы, цель которого является удаление факторов свертывания и тромбообразования с последующим замещением с помощью СЗП необходимых факторов, прежде всего антитромбина III. При атипичном ГУС рекомендуется назначение мембранного плазмафереза с объемом замещения до 50 мл/кг; возможно в качестве альтернативы переливание СЗП в дозе 10-20 мл/кг массы тела.

Следует помнить, что трансфузии тромбоцитов могут способствовать усугублению процессов образования микротромбов и ишемии тканей.

Несмотря на плохой прогноз, при аГУС может быть эффективной патогенетическая терапия экулизумабом, применяемым и в лечении ПНГ.

3. При анемии с гемоглобином менее 70-80 г/л – эритроцитная взвесь. Лучше использовать фильтрованную эритроцитную взвесь для уменьшения

риска НЛA-иммунизации пациента.

Применение гепарина, тромболитиков, антиагрегантов, глюкокортикоидных гормонов не дают существенного эффекта.

Профилактика

Актуальна профилактика инфекций. Прием мясных продуктов в хорошо термически обработанном виде. Назначение антибактериальной терапии уже при развитии ГУС может способствовать его прогрессированию.

Геморрагический васкулит – болезнь Шенлейна-Геноха или геморрагический микротромбоваскулит (код по МКБ10 – D69.0) – системное заболевание, обусловленное генерализованным воспалением мелких сосудов (артериол, капилляров), периваскулярным отеком с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и эритроцитами, клинические проявления которого чаще бывают острыми с одновременным возникновением ряда симптомов: характерной сыпи, сопровождающейся ангионевротическим отеком, суставного, абдоминального, почечного синдромов. Геморрагический васкулит имеет синонимы и может в литературе встречаться как анафилактическая пурпура, капилляротоксикоз, болезнь Шенлейн-Геноха, ревматоидная пурпура.

Причины

В большинстве случаев патология носит инфекционно-аллергическую природу, а также есть связь с сезонной зависимостью (чаще в сырое и холодное время года). К триггерным факторам, предшествующими развитию заболевания, относят:

а) инфекционные заболевания: у большинства пациентов предшествует острая инфекция дыхательных путей (трахеобронхит, тонзиллит, ринофарингит), вызванная β -гемолитическим стрептококком, золотистым стафилококком, кишечной палочкой, аденовирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, реже цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, хламидиями, микобактериями туберкулеза, вирусом гепатита В;

б) лекарственные препараты: антибиотики (пенициллины, макролиды), нестероидные противовоспалительные средства, антиаритмические средства (хинидин), профилактическая вакцинация (особенно после перенесенной ОРВИ);

в) аллергическая отягощенность (медикаментозной, пищевой, холодовой): у таких пациентов чаще имеется ассоциация с аллергическим дерматитом, поллинозом, экссудативно-катаральным диатезом;

г) может играть роль переохлаждение, избыточная инсоляция, укусы насекомых, травмы, беременность, сахарный диабет, злокачественные новообразования.

Патогенез

В основе развития заболевания лежит активация системы комплемента и образование иммунных комплексов (ИК) с отложением их в капиллярах, мелких артериолах, мезангии, что вызывает воспаление

с повышением сосудистой проницаемости, приводя к выходу жидкой части плазмы в ткани и кровоизлияниям. В микротромбированных сосудах (капиллярах) происходит повреждение эритроцитов.

Эпидемиология

Встречаемость преимущественно у детей в возрасте 5-14 лет с частотой 23-25 на 10 000 населения. Чаще лица мужского пола.

Клиническая картина

Началу заболевания обычно предшествует инфекция верхних дыхательных путей (ОРВИ), стрептококковая ангина, пищевая или лекарственная аллергия.

Клиническая картина может быть представлена одним или несколькими синдромами (кожным, суставным, абдоминальным, почечным).

1. Кожный синдром (пурпура) наблюдается почти у 100% пациентов. На коже разгибательных поверхностей конечностей (чаще нижних), на ягодицах, вокруг крупных суставов (голеностопы, голени) появляется симметричная мелкопятнистая или пятнисто-папулезная геморрагическая сыпь (в виде мелких пятен до 1-2 мм, сжатыми с петехиями, но пальпаторно выступают и сопровождаются явлениями воспаления). Сыпь не исчезает при надавливании. Интенсивность сыпи различна: от единичных элементов до обильной, сливной, иногда в сочетании с ангионевротическими отеками. Высыпания носят волнообразный, рецидивирующий характер. Пурпура часто сочетается с эритемой, везикулитами и даже образуются некротические зоны. На коже лица, туловища, ладонях и стопах высыпания бывают реже. При угасании сыпи остаётся пигментация, на месте которой при рецидивах появляется шелушение.

2. Суставной синдром – второй по частоте среди симптомов геморрагического васкулита, наблюдается у 60-80%. Характерны: лихорадка, высыпания на коже, артралгии коленных и голеностопных суставов с покраснением, отеком, нарушением функции. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Артралгии держатся от нескольких часов до нескольких дней. Важно отметить, что стойкой деформации суставов и нарушения их функции не бывает.

3. Абдоминальный синдром обусловлен отеком и кровоизлияниями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. Выявляют почти у 70% детей. Боли в животе от незначительных до выраженных, приступообразного характера, напоминают колику, без четкой локализации, может быть тошнота, рвота, неустойчивый стул, эпизоды кишечного и желудочного кровотечения. Наличие абдоминального синдрома с начала заболевания требует наблюдение хирургом в связи с тем, что болевой синдром может быть и проявлением болезни, и её осложнением – инвагинация, перфорация кишки, желудочно-кишечное кровотечение.

4. Почечный синдром наблюдается у 25-60% и у большинства возникает первым. Характерны: гематурия (с развитием гломерулонефрита – нефрит Шенлейн-Геноха), протеинурия (нефротический синдром), ОПН; у 5-10% развивается хронический гломерулонефрит, у 10% – артериальная гипертензия

5. Смешанная форма: комбинация различных симптомов, включая поражение мелких сосудов головного мозга и оболочек.

Варианты течения бывают:

- молниеносный, длительностью несколько дней,
- острый, продолжающийся около месяца,
- затяжной, когда проявления заметны более 60-70 дней,
- рецидивирующий, особенно характерный для детей, когда заболевание возникает вновь по прошествии некоторого времени,
- хронический, с сохранением симптомов на срок более года, когда периодически появляются обострения.

Осложнения: инвагинация, острая кишечная непроходимость, перфорация кишки с развитием перитонита, гломерулонефрит с развитием ОПН и ХПН.

Диагностика

В гемограмме – лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз. Коагулограмма обычно в норме, но может повышаться фибриноген (как общевоспалительный белок). При биопсии кожи, почек, слизистой желудочно-кишечного тракта наблюдаются отложения IgA в капиллярах. Уровень IgA в сыворотке повышен, обнаруживаются антинуклеарные антитела в низком титре, повышение С – реактивного белка.

Дифференциальный диагноз

При абдоминальной форме необходимо дифференцировать с острым аппендицитом, кишечной непроходимостью, прободной язвой желудка, панкреатитом, ишемией и тромбозом сосудов кишечника, а также с дизентерией. При поражении головного мозга необходимо исключить менингит. Не легко дифференцировать кожную форму геморрагического васкулита с кожными проявлениями при злокачественных новообразованиях, гемобластозах (острых лейкозах, ЛПЗ, например, макроглобулинемии Вальденстрема, хроническом лимфолейкозе), вирусных гепатитах, системных заболеваниях соединительной ткани, лекарственной болезни и др. Основу диагностики составляют клинико-лабораторные критерии основного заболевания, на фоне которого возникло поражение кожи.

Лечение

Лечебные мероприятия необходимо проводить в условиях ревматологического стационара. Длительность терапии составляет 3-4 недели и более. Назначаются:

1) дезагреганты – клопидогрель (плавикс) по 75 мг 1 раз в сутки или дипиридамол (курантил) по 3-5

мг/кг/сут (лучше 4-6-и кратный прием по 75 мг) в течение не менее 3-4 недель;

2) глюкокортикоиды – преднизолон по 2-5 мг/кг в сутки 1-5 дни, с перерывом и повторным назначением через 4-5 дней или курсами до 7-14 дней с постепенной отменой. Они показаны при молниеносной форме, при гломерулонефрите, абдоминальной форме. Возможно назначение циклофосфана в качестве антидепрессанта;

3) антикоагулянты – гепарин внутривенно в виде суточной инфузии до 40-80-100 МЕ/кг/сут (детям 100-250 МЕ/кг/сут) в течение 42-60 дней. Возможно назначение 4-хкратно в сутки подкожно или внутривенно;

4) симптоматическая терапия: антибактериальная – при наличии очагов инфекции, антигистаминная – при наличии аллергической предрасположенности, анальгетики – при выраженном болевом синдроме.

Профилактика

Таким больным противопоказаны вакцинация, внутривенные иммуноглобулины, инсоляция, иммуномодуляторы, контакты с животными, переохлаждение, смена климата, психические и физические травмы.

Патология сосудистой стенки (сосудов мелко-го калибра). Важно подчеркнуть, что некоторые заболевания (реакция отторжения, гипертонический криз, эклампсия у беременных, злокачественные новообразования) могут вызывать легкий механический гемолиз за счет повреждения эритроцитов образующимися сгустками в микроциркуляторном русле. Данный вариант гемолитической анемии не имеет отдельной нозологической формы и считается, как правило, вариантом осложнения или проявления в виде синдрома в структуре основного заболевания.

Диагностика

В клиническом анализе крови характерны нормохромная анемия, ретикулоцитоз, возможна тромбоцитопения. Проба Кумбса отрицательная. Однако у таких больных выявляются клинико-диагностические признаки заболеваний, при которых отмечается анемия.

Лечение

1. Лечение основного заболевания (при злокачественных опухолях – противоопухолевая терапия, при эклампсии – родоразрешение, при гипертоническом кризе – адекватная гипотензивная и противотечная терапия). При положительном ответе обычно прекращается гемолиз.

2. При выраженной анемии с гемоглобином менее 70-80 г/л – переливания донорских эритроцитов.

3. При выявлении дефицита железа – препараты железа (лучше для парентерального введения). При онкологических заболеваниях с анемией, обусловленной токсическим эффектом химиотерапии, возможно назначение препаратов рекомбинантного

эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемии. Клиника, диагностика и лечение / Н.И. Стуклов, В.К. Альпидовский, П.П. Огурцов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 264 с.
2. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.: ил.
3. Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях: патогенез, классификация, клиника, терапия: учебное пособие / Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев. – Москва: ООО «Полиса медиа групп», 2021 – 112 с.
4. Клиническая паразитология / А.К. Токмалаев, Г.М. Кожевникова. – М.: МИА. 2010. – 432 с.
5. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений // Клин. Онкогематол. – 2017. – Т.10, № 3. – С. 333-341.
6. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании // Клин. онкогематол. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 4–20.
7. Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (Лекция) Часть 1// Вестник гематологии. 2022. – Т. XVIII, №1. – С. 25-33.
8. Учебник по гематологии / Н.И. Стуклов, Г.И. Козинец, Н.Г. Тюрина. – М.: Практическая медицина, 2018. – 336 с.
9. Шилова Е. Р. Клиническое значение ПНГ-клона. Принципы ведения больных // Вестник гематологии. – 2018, №1. – С. 28-32.
10. Шилова Е.Р., Романенко Н.А. Анемии у пациентов с заболеваниями системы крови (Глава 5., С. 229-333) / в кн. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей под ред. О.А. Рукавицына 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с. (17 п.л.).
11. Шилова Е.Р., Романенко Н.А. Апластическая анемия, гемолитические анемии, анемии при гемобластозах («гематологические» анемии) (Глава 5., С. 83-108) / в книге Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. профессора О.А. Рукавицына. – Москва: Литера, 2021. – 784 с.

Бессмельцев С.С.

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

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ: ИСТОРИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ (ЛЕКЦИЯ)

Резюме. Среди многообразия опухолевых заболеваний системы крови большую группу составляют злокачественные лимфомы. В лекции приводится общая характеристика злокачественных лимфом, рассматриваются основные причины и звенья патогенеза этих заболеваний. Лекция вызовет особый интерес среди врачей различных специальностей

и прежде всего гематологов, трансфузиологов, терапевтов, повышающих квалификацию, научных сотрудников, а также – клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, эпидемиология, этиология, патогенез

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg

MALIGNANT LYMPHOMAS: HISTORY, PREVALENCE, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS (LECTURE)

Abstract

Among the variety of tumor diseases of the blood system are a large group, malignant lymphomas represent. The lecture provides a general description of malignant lymphomas, discusses the main causes and links of the pathogenesis of these diseases. The lecture will arouse particular interest among doctors

of various specialties and, above all, hematologists, transfusiologists, internists, advanced training, researchers, as well as clinical residents and students of medical universities.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemia, epidemiology, etiology, pathogenesis

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Вопрос изучения злокачественных лимфом имеет более чем 170-летнюю историю, однако, как самостоятельная проблема он впервые был очерчен в работах английского врача Т. Hodgkin, который в 1832 г. описал 7 больных с повышением температуры тела, похуданием, генерализованной лимфаденопатией и поражением селезенки, не связанных с инфекцией, воспалением или метастазами других опухолей. Т. Hodgkin рассматривал отдельные формы лимфаденопатий как самостоятельное заболевание лимфатических узлов. Это положение послужило предпосылкой для уточнения клинических и патоморфологических особенностей заболеваний, протекающих с лимфаденопатией. В 1865 г. S. Wilks предложил назвать это заболевание «болезнью Ходжкина». В этом же году J. Cohnheim сообщил о случае, который напоминал лейкоз и сопровождался увеличением периферических лимфатических узлов, селезенки при нормальной картине периферической крови. Автор охарактеризовал это заболевание как «псевдолейкемия». В течение длительного времени в группу «псевдолейкемий» относили различные нозологические формы, сопровождавшиеся лимфаденопатией, от реактивной лимфаденопатии при сифилисе, проказе и острых лейкозах до болез-

ни Ходжкина и неходжкинских лимфом. Только R. Virchow в своих работах 1863-1865 гг. обратил внимание на специфичность опухолевого процесса в селезенке, печени, почках при первичном опухолевом поражении лимфатических узлов. Он впервые связал лимфоцитарную картину крови с увеличением лимфатических узлов и селезенки. При этом, по мнению автора, изменения в лимфатических узлах отличались от таковых при лейкозах. Все эти морфологические особенности позволили ему ввести понятие «алейкемия», «лимфосаркома», а заболевание, описанное Т. Hodgkin в 1832 году, отнести в группу лимфосарком. Термин «Злокачественная лимфома» был введен Th. Billroth в 1871 году. Следует отметить, что уже тогда злокачественные лимфы рассматривались как разнородная по клиническим проявлениям и гистологическим особенностям группа лимфоидных неоплазий. В 1890 г. русский врач С.Я. Березовский и в 1898 г. венский патогистолог К. Штернберг обнаружили и описали крупные многоядерные клетки в биоптате лимфатического узла. Они предположили, что в основе, охарактеризованного Т. Hodgkin заболевания, лежат выявленные ими гистоморфологические нарушения. D.M. Reed в 1902 г. дала этим клеткам подробную морфологическую характеристику. В последствие они получили

название клеток Березовского-Рид-Штрэнберга. В 1904 г. на VII съезде патологов в Вене было предложено термин «болезнь Ходжкина» заменить термином «лимфогранулематоз». Но в последующем, в классификации ВОЗ от 2001 г., для обозначения болезни Ходжкина употребляется термин «лимфома Ходжкина».

В 1903 году W. Turk предложил разделить лимфоидные неоплазии на группу доброкачественных и злокачественных. В этом же году он же довольно подробно и детально описал клиническую картину хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). На определение степени злокачественности лимфом были направлены и фундаментальные патоморфологические исследования А. Ghon и В. Roman, которые в 1916 г. показали, что опухоли, состоящие из «ретикулярных клеток» или лимфобластов, имеют более агрессивное течение, чем опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов. В 1914 году F.B. Mallory предпринял первую

попытку классифицировать злокачественные лимфоидные неоплазии на основании морфологического субстрата. Он отмечал, что течение заболевания определяется степенью дифференцировки лимфоидных клеток, от незрелого – лимфобласта – до зрелого – лимфоцита, а появление большого количества лимфоцитов в периферической крови можно рассматривать как «циркулирующие метастазы». В 1920 г. N.E. Brill первым дает описание нодулярной лимфомы, а в 1930 г. R. Roulet вводит термин «ретикулосаркома» для описания опухолевых заболеваний, исходящих из лимфоидной ткани.

Однако, несмотря на явный прогресс в изучении лимфоидных опухолей, понадобились десятилетия упорного труда гистопатологов, клиницистов и целого ряда других специалистов, прежде чем были выработаны критерии их диагностики, классификационные признаки и предложены методы лечения.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Эпидемиология. Злокачественные лимфомы (ЗЛ) являются широко распространенной и крайне разнородной группой опухолей, происходящих из лимфоидной ткани. На их долю приходится около 2,7% от всех других регистрируемых неоплазий в России. Так, заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет около 2 случаев на 100 тыс. населения в год, а неходжкинскими лимфомами – 5-7 случаев на 100 тыс. ЗЛ встречаются во всех странах мира, однако заболеваемость ими в Европе и США значительно выше, чем в Японии, Индии и Китае. После резкого увеличения показателей заболеваемости в период с 1970 по 1995 год (что, возможно, частично отражало улучшение диагностики), частота новых случаев неходжкинской лимфомы стабилизировалась. В период с 2007 по 2016 год число новых случаев заболевания снижалось в среднем на 0,9% каждый год, а уровень смертности на 2,2% каждый год (Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2021). Понятие «лимфома» объединяет две группы опухолей: неходжкинские лимфомы и лимфому Ходжкина. В странах Европы наиболее распространенными являются такие виды опухолей, как фолликулярная и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз и лимфома Ходжкина - ЛХ. Частота их встречаемости превышает 70% порог в общем количестве ЗЛ, а уровень смертности один из самых высоких среди онкологических больных молодого возраста.

Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) — хроническое опухолевое заболевание с первичным поражением лимфатической

системы, протекающее в локализованной и генерализованной формах. В настоящее время лимфома Ходжкина — это потенциально излечимая лимфома.

С конца 70-х годов прошлого столетия в зарубежной литературе, а в последние годы и в отечественной, вместо терминов «локализованные» и «генерализованные» стадии стали использовать термины «ранние» и «продвинутые» стадии в значении местнораспространенный/диссеминированный процесс – аналогично терминологии при солидных опухолях. Подобная терминология используется и при неходжкинских лимфомах. Местнораспространенный процесс – массивное локальное поражение, для лимфомы Ходжкина это массивное поражение лимфатических узлов. Появление этих терминов связано с тем, что при анализе результатов радикальной лучевой терапии было показано, что эффективность лечения зависит от общей массы опухоли. Так, при поражении только одной зоны периферических лимфатических узлов 10-летняя безрецидивная выживаемость достигла 80%, в то время как при поражении 4 зон и более лишь 23%. Кроме того, 10-летняя безрецидивная выживаемость больных с I и II ст. и массивным поражением средостения оказалась такой же низкой, как и у больных с распространенными стадиями. Лимфома Ходжкина поражает людей любого возраста. Наблюдается два возрастных пика максимальной заболеваемости между 20 и 29 годами и после 45 – 50 лет.

Кривые заболеваемости ЛХ имеют свои особенности для каждой расы. Первый тип заболеваемости характерен для белой расы, менее выражен у представителей черной расы и отсутствует в популяции желтой расы. Заболевание редко встречается

после 60-летнего возраста, так же как и у детей до 10 лет. В целом соотношение больных мужского и женского пола составляет 1,4:1. Однако среди молодых больных преобладают женщины, а среди старших возрастных групп – мужчины. Наиболее высокий уровень заболеваемости лимфомой Ходжкина встречается в Европе и США, низкий – в Японии.

За последние 6 десятилетий ЛХ превратилась из абсолютно неизлечимой болезни в высококурабельное заболевание. 5-летняя выживаемость больных с распространенными стадиями с 5% в 40-х годах 20 века достигла к концу века 60%. К концу 80-х годов 10-летняя безрецидивная выживаемость у больных с ранними стадиями заболевания превысила 80%, а во второй половине 90-х годов такая же безрецидивная выживаемость была получена и при распространенных стадиях болезни. Причем было обращено внимание на тот факт, что после 15-летнего наблюдения рецидивы заболевания и смерть больных от ее прогрессирования встречаются в единичных случаях. Однако, несмотря на это, общая выживаемость больных ЛХ стала снижаться. В связи с этим крупными исследовательскими группами (EORTC, IDHD и др.) было проведено изучение причин смерти больных ЛХ. Оказалось, что снижение общей выживаемости происходит за счет таких осложнений лечения, как вторичные опухоли и лейкозы, инфаркты миокарда, инфекции и тяжелые повреждения легочной ткани.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. В-клеточные лимфомы — это клональные опухоли из зрелых и незрелых В-клеток, которые составляют большинство (80-85%) неходжкинских лимфом; остальные – из Т-лимфоцитов или естественных киллеров. НХЛ чаще всего диагностируется у лиц в возрасте 65-74 лет. Лимфобластные и мелкоклеточные лимфомы высокой степени злокачественности являются единственными подтипами В-клеточной НХЛ, которые чаще наблюдаются у детей и молодых взрослых. НХЛ чаще встречается у мужчин: зарегистрированная заболеваемость составляет 23,7 случая на 100 000 населения у мужчин по сравнению с 16,0 случаями на 100 000 населения у женщин. Однако частота НХЛ в некоторых анатомических участках, таких как щитовидная железа, может быть выше у женщин.

Традиционно в России для определения этой патологии использовали, предложенный R. Virchow еще в середине XIX века термин «лимфосаркомы», являющийся синонимом термина «неходжкинские лимфомы». Эти гистологически и биологически неоднородные злокачественные новообразования лимфоидной ткани составляют около 2% всех ре-

гистрируемых злокачественных опухолей с ежегодным приростом на 4-7 %. Заболеваемость НХЛ в мире колеблется в пределах 1,0 – 13,0 у мужчин и 1,0 – 7,0 у женщин на 100 000 населения. В России показатель заболеваемости НХЛ среди мужчин 8,2, а у женщин 7,2 на 100 000 населения. От всех злокачественных новообразований в России НХЛ составляют 2,6%. В целом заболеваемость НХЛ растет во всех развитых странах мира, где увеличилась более чем на 50% за последние 20-25 лет, опережая по темпу прироста лимфому Ходжкина. В США частота НХЛ в 1970 г составляла 10,2 на 100 000 населения, а в 1990 г – 18,5 на 100 000. Причем в США рост числа больных опережает все другие злокачественные опухоли (73% за 1973-1991 гг.); их число увеличивается на 3% в год среди женщин и на 4% в год среди мужчин (Reis L.A.G. et al.; Hartge P. et al.). В 1995-1999 гг. НХЛ встречались у мужчин с частотой 19,2 на 100 000, а у женщин – 12,2 на 100 000. Заболеваемость НХЛ в Европейских странах в период 1985 – 1992 гг. увеличивалась ежегодно на 4,8%. В Англии, например, увеличение числа случаев НХЛ с 1971 г было самым высоким практически среди всех видов злокачественных новообразований (Swerdlow A. et al.). Злокачественные лимфомы в России в 1997 г. были диагностированы у 4800, в 1998 г. – у 5000, в 2000 г. – у 9853 пациентов (Чиссов В.И. и соавт.). Между тем в Азии заболеваемость НХЛ остается на низком уровне. Риск заболевания НХЛ повышается с возрастом и достигает пика к 80-90 годам (Greenlee R.T. et al.; Ries L.A. et al.).

НХЛ необходимо отличить от лимфомы Ходжкина до начала терапии. По сравнению с лимфомой Ходжкина, НХЛ гораздо менее предсказуемы и имеют гораздо большую склонность к распространению в экстранодальные очаги. Прогноз зависит от гистологического типа, стадии и лечения. Частота встречаемости различных вариантов НХЛ неодинакова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – 30%, фолликулярная лимфома – 22%, лимфома маргинальной зоны – 8%, В-мелкоклеточная и периферическая Т-клеточная лимфома – 7%, мантийноклеточная лимфома – 5%, лимфома Беркитта – 3%, анапластическая крупноклеточная лимфома – 2%, другие варианты лимфом составляют около 12%.

Наблюдаются достаточно четкие географические особенности распространения НХЛ. Среди детей наивысший уровень заболеваемости лимфомами встречается в Египте, Кувейте и Португалии, а лимфома Беркитта, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр, наиболее широко представлена в Уганде и Нигерии. Высокая заболеваемость MALT-лимфомой характерна для Северной Италии (Wotherspoon A.C.). Назальная форма Т-клеточной лимфомы чаще регистрируется в Китае, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых – в Южной Японии и странах Карибского бассейна. Фолликулярные лимфомы чаще встреча-

ются в Северной Америке и Европе, но редко встречаются в Карибском бассейне, Африке, Китае, Японии и на Ближнем Востоке. На Ближнем Востоке нередко встречается болезнь тяжелых цепей (альфа) — это заболевание В-лимфоидных клеток, которое характеризуется диффузным утолщением тонкой кишки, вызванным лимфоплазмочитарным инфильтратом с секрецией фрагментов тяжелых цепей различных классов иммуноглобулина А (Бессмельцев С.С.). Это заболевание редко встречается у лиц, не принадлежащих к средиземноморской этнической группе. Обращает на себя внимание, что во всех регионах наблюдается преобладание заболевания среди мужчин по сравнению с женщинами.

НХЛ можно разделить на две общие прогностические группы: низкой степени злокачественности и агрессивные лимфомы. Агрессивный тип НХЛ имеет более короткую выживаемость, но значительное число случаев излечимо с помощью комбинированных схем химиотерапии. При современном лечении пациентов с НХЛ 5-летняя выживаемость составляет 72,7% (Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. Accessed: February 22, 2021.).

В целом прогноз при НХЛ зависит от гистологии, стадии заболевания на момент постановки диагноза, реакции заболевания на терапию и других факторов, перечисленных, в частности в баллах Международного прогностического индекса (IPI). IPI первоначально был разработан как прогностическая факторная модель для агрессивной НХЛ, но может быть полезен и для прогнозирования исхода у пациентов с лимфомой низкой степени тяжести. Этот индекс также используется для выявления пациентов с высоким риском рецидива на основе конкретных участков поражения, включая костный мозг, центральную нервную систему, печень, яички, легкие и селезенку. Были разработаны отдельные индексы для фолликулярной и мантийно-клеточной лимфомы (FLIPI, IPI). IPI включает в себя следующие факторы риска (за каждый присутствующий фактор пациент получает 1 балл): возраст ≥ 60 лет, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), стадия III или IV заболевания, ECOG статус ≥ 2 , два или более экстранодальных сайта. Уровень в сыворотке крови общей ЛДГ, β -2МГ, мочевой кислоты, альбумина и некоторых других биохимических маркеров, отражает как общую опухолевую нагрузку, так и биологические свойства опухоли. В последние годы в качестве прогностической модели определяющими к началу терапии ФЛ считаются GELF-критерии (ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up). Довольно известный факт — трансформация ФЛ в более агрессивные варианты опухоли. Частота трансформации увеличивается во времени и составляет в среднем 3% в год.

ФЛ чаще всего трансформируется в диффузную В-крупноклеточную лимфому, реже — лимфому Беркитта, крайне редко — лимфобластную лимфому. События, предрасполагающие к крупноклеточной трансформации — абберации, вовлекающие ген BCL-6, MYC, мутации p53.

НХЛ являются причиной около 5% случаев смерти от новообразований. Между тем, смертность от НХЛ также растет, особенно в группе пожилых пациентов. Например, в США с 1973 по 1996 гг. смертность выросла с 4,7 на 100 000 до 6,9 на 100 000 населения (Rabkin C.S. et al.). Причем, согласно данным, опубликованным O. James et al. в 2001 г., смертность от НХЛ, в наиболее социально значимой группе больных в возрасте 20-40 лет, с 1997 года вышла на первое место и составила 7,5% в год. В то же время, как показывают данные популяционных регистров, начиная с 1960 г., 5-летняя выживаемость среди детей и взрослых молодого возраста стала улучшаться. В США 5-летняя выживаемость больных НХЛ, диагноз которым был установлен в 1992-1998 гг., составила 55%, а в странах Европейского Союза — 49%. Среди детей 5-летняя выживаемость еще выше и составила в этот же период времени 74% в Европе и 72% в США (Pastore G. et al.; Lossos I.S. et al.).

Этиология и патогенез. Злокачественные лимфомы — заболевания, которые не имеют одинаковой биологии у всех больных. Это гетерогенные по своим клиническим проявлениям и прогнозу заболевания с различными моделями поведения и реакциями на лечение и неоднозначным ответом на терапевтические воздействия.

Этиология ЛХ окончательно не выяснена. Высказываются предположения об этиологической роли многих инфекционных агентов, в том числе микобактерий туберкулеза. Однако неэффективность противотуберкулезной терапии поставили под сомнение роль этого агента. В качестве одной из возможных причин возникновения ЛХ может быть вирус Эпштейна—Барр (EBV), который участвует в патогенезе заболевания в роли пускового агента. Эта гипотеза объясняется фактом возрастания заболеваемости ЛХ в 2–3 раза среди пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз (Hjalgrim H. et al.). Использование таких чувствительных методик, как FISH и полимеразной цепной реакции, позволяет выявить от 30 до 50% случаев ЛХ с содержанием EBV-геномных фрагментов в клетках Березовского—Штернберга-Рид. В США и Западной Европе опухолевые клетки классической ЛХ являются EBV-позитивными приблизительно у 50% больных. Сероположительная реакция на вирус Эпштейна—Барр чаще встречается у больных со смешанно-клеточным вариантом ЛХ (60-70%) и реже при нодулярном склерозе (15-30%). Однако точный механизм, с помощью которого вирус Эпштейна—Барр может привести к лимфоме Ходжкина, неизвестен. ВИЧ-позитивные пациенты также имеют более вы-

сокую частоту лимфомы Ходжкина по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами. Однако лимфома Ходжкина не считается новообразованием, определяющим СПИД.

Проведенные исследования показали генетическую предрасположенность к ЛХ, доказательством чему служит повышенная заболеваемость среди евреев США и родственников первой линии. Кумулятивный риск ЛХ у ближайших родственников составляет 0,6%, что в 3 раза выше, чем в общей популяции. Описаны случаи ЛХ в одной семье, а также возникновение ЛХ в 1, 2 и 3 поколениях, в которых повышена частота других гематологических и солидных опухолей. Риск возникновения ЛХ у братьев и сестер, родившихся от больных ЛХ, выше, чем был у их родителей, и заболевание выявляется в более раннем возрасте. У сиблингов риск заболеть ЛХ возрастает в 2 – 5 раз, а одного пола – более чем в 9 раз. Наиболее высокий риск имеется у близнецов. Например, если один из близнецов болен ЛХ, то у другого близнеца риск заболеть этой болезнью в 7 раз выше, чем в популяции. В качестве одной из возможных генетических причин возникновения ЛХ считается район генов главного комплекса гистосовместимости в хромосоме 6 (Landgren O. et al.). В то же время ЛХ редко развивается как вторая опухоль.

Получены данные, указывающие на роль курения и алкоголя в возникновении ЛХ. Так, H Besson et al. под контролем EPILYMPH в период 1998 по 2004 гг. провели крупное исследование с целью выяснения значения курения и алкоголя в этиологии ЛХ. В исследование было включено 340 больных ЛХ и 2465 здоровых людей, проживающих в Испании, Франции, Италии, Германии, Ирландии и Греции. Авторами была выявлена существенная связь ЛХ с курением. Анализу были подвергнуты пациенты моложе 35 лет (179 случаев) и более старшего возраста (161 случай). У лиц до 35-летнего возраста взаимосвязи между курением и ЛХ не найдено, в то время как у более пожилых курящих пациентов наблюдался двойной риск развития заболевания по сравнению с никогда не курившими. Между тем этиологическая роль алкоголя обнаружена в обеих возрастных группах, особенно среди регулярно употребляющих алкоголь. Взаимосвязи между курением и алкоголем обнаружено не было. Таким образом, по мнению авторов, этиологическая роль алкоголя в развитии ЛХ очевидна. Курение может способствовать развитию ЛХ у людей среднего и пожилого возраста.

Клетки Березовского-Рид-Штернберга в 80% случаев развиваются из зрелых, медленно пролиферирующих В-лимфоцитов зародышевого центра фолликулов лимфатических узлов, в 20% - являются производными Т-клеточной линии цитотоксических лимфоцитов и, наконец, могут быть дериватами естественных киллеров (НК-клеток). Морфологической особенностью лимфомы Ходжкина является малое количество злокачественных клеток в опухо-

левой ткани. Пораженный лимфатический узел на более, чем 90% состоит из различных реактивных клеток (Т- и В-лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и др. клеточных элементов), тогда как на долю опухолевого субстрата - клеток Ходжкина и клеток Березовского-Рид-Штернберга приходится не более 1%.

В зародышевом центре лимфатического узла в процессе нормального иммунного ответа антигензависимые В-лимфоциты трансформируются в медленно пролиферирующие центробласты. Одновременно с пролиферацией и дифференцировкой центробластов в центроцитах происходят соматические мутации в вариабельных участках генов, отвечающих за синтез иммуноглобулина (Ig). Следствием этих мутаций является переключение синтеза иммуноглобулинов с продукции IgM на продукцию IgG и IgA. В процессе мутации в генах Ig некоторых клеток возникают различные поломки, в результате чего клетка теряет способность продуцировать иммуноглобулины. Процесс соматической мутации необходим для повышения специфичности иммуноглобулиновых цепей. В результате соматической мутации происходит разделение В-лимфоцитов на центроциты, способные синтезировать высокоспецифичные к данному антигену иммуноглобулины, и центроциты, которые не могут синтезировать иммуноглобулины. В-лимфоциты с измененным генотипом подвергаются апоптозу. Именно отсутствие экспрессии иммуноглобулинов характеризует клетки Березовского-Рид-Штернберга. Так как эти клетки несут в себе нежелательные мутации, они должны были бы подвергнуться апоптозу, а раз этого не произошло, значит апоптоз в них заблокирован. Данный блок может иметь и вирусную природу (например, EBV), а также быть результатом дисфункции генов, контролирующих клетки с нежелательными генетическими нарушениями, и/или медиаторов апоптоза (p53, BCL-2, MYC). Предполагают, что вирус EBV может активировать протоонкоген BCL-2, который в свою очередь блокирует апоптоз. EBV-геном выявляется как в начале заболевания, так в рецидиве. Латентный генный продукт, латентный мембранный протеин (LMP) и EBNA2 играют важную роль при EBV-индуцированной трансформации клеток *in vitro*. Вирус Эпштейна—Барр продлевает жизнь В-клеток за счет неуклонной пролиферации инфицированных В-клеток, которые активно экспрессируют трансформирующий протеин LMP1. Еще одним возможным механизмом может быть блок индукции апоптоза через цитокиновые рецепторы CD30, которые присутствуют на клетках Березовского-Рид-Штернберга.

Существуют различные этиологические факторы, влияющие на заболеваемость НХЛ, однако причины большинства случаев НХЛ неизвестны. Тем не менее, принято считать, что иммунодефицитные состояния разной природы могут выступать в ка-

честве безусловного фактора риска НХЛ. Установлено, что дефекты реакций иммунитета, такие как дисбаланс выработки цитокинов и генетические нарушения реаранжировки иммуноглобулинов Т-клеточных рецепторов в ходе лимфопоэза, вносят существенный вклад в развитие НХЛ. Они являются наиболее частым видом опухолей у лиц, страдающих атаксией-телеангиэктазией или синдромом Вискотта-Олдриджа, а также у детей с X-ассоциированным лимфопролиферативным синдромом. Установлено, что риск развития лимфомы при атаксии-телеангиэктазии увеличен более чем в 250 раз по сравнению с общей популяцией, а при синдроме Вискотта-Олдриджа – более чем в 100 раз. Состояния врожденного иммунодефицита, состояния приобретенного иммунодефицита (например, СПИД) и состояния индуцированного иммунодефицита (например, иммуносупрессия) связаны с повышенной частотой НХЛ и характеризуются относительно высокой частотой экстранодального поражения, особенно желудочно-кишечного тракта. Желудок является наиболее распространенным местом расположения мальтомы, в то время как частые негастральные локализации включают следующее: слюнные железы, кожа, орбиты и конъюнктивы, легкое, щитовидная железа, верхние дыхательные пути, молочные железы, другие участки желудочно-кишечного тракта, печень. Первичные лимфомы ЦНС могут наблюдаться примерно у 6% пациентов со СПИДом.

Значительно выше риск развития НХЛ (в 30-50 раз) у больных, подвергшихся иммунодепрессивной терапии в связи с проведением им трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или трансплантации органов, что объясняют, во-первых, разбалансировкой пролиферации лимфоцитов, а во-вторых, активацией латентной EBV-инфекции. Риск развития НХЛ выше у тех реципиентов костного мозга, которые получали интенсивную иммуносупрессивную терапию, включающую анти тимоцитарный / антилимфоцитарный иммуноглобулин или другие агрессивные варианты лечения. Чаще развиваются лимфомы В-клеточного происхождения, такие как лимфома Беркитта или саркома Капоши. Эти лимфомы вторичные, возникающие после перенесенного лечения, риск развития которых существенно повышается вследствие независимого или сочетанного влияния следующих факторов: мутагенного эффекта химиолучевого лечения, иммуносупрессивного действия противоопухолевой терапии и предшествующих у части больных генетических или наследственных синдромов, связанных с повышенной вероятностью развития опухолевого заболевания.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) может выступать в качестве важного фактора риска, особенно в случае лимфомы Беркитта. Наличие признаков активной EBV-инфекции серологическим методом выявлено у 47,5% больных НХЛ, а при применении метода *in situ* ДНК-гибридизации примерно у 41%. Другие инфек-

ции могут также служить факторами повышенного риска развития НХЛ. Вирус Т-лимфотропного вируса человека 1-го типа (HTLV-1) вызывает латентную инфекцию посредством обратной транскрипции в активированных Т-хелперных клетках. Этот вирус является эндемичным в некоторых районах Японии и Карибских островов, и примерно у 5% носителей развивается взрослый Т-клеточный лейкоз или лимфома. Отмечено, что инфицирование этим вирусом в детстве коррелирует с развитием Т-клеточного лейкоза/лимфомы во взрослом состоянии. В настоящее время общепринята клональная теория развития лимфом кожи. Онкогенные мутации и появление клона злокачественных лимфоцитов этиологически связаны с ретровирусами, что, в частности, подтверждается положительными результатами выделения Т-лимфотропного вируса человека 1-го типа (HTLV-1) при грибовидном микозе и синдроме Сезари. В качестве возможного фактора риска развития лимфом может выступать и вирус простого герпеса 8-го типа. При развитии лимфом кожи описано угнетение активности противоопухолевой защиты – натуральных киллеров, дендритических клеток, в частности клеток Лангерганса.

Хроническое инфицирование *Helicobacter pylori*, ассоциированное с язвенной болезнью, приводит к 6-кратному увеличению риска возникновения MALT-лимфомы. *Helicobacter pylori* обнаруживается в слизистой желудка больных MALT-лимфомой. В свою очередь эти больные более часто по сравнению с контролем имеют серологические доказательства инфицирования *Helicobacter pylori*. Вероятно, возникновение MALT-лимфомы представляет собой многоступенчатый процесс, который может начинаться с колонизации *Helicobacter pylori*, что приводит к развитию хронической антигенной стимуляции и гастриту, а в последующем - MALT-лимфомы. Однако имеют значение и другие инфекционные агенты, например, *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*. Целиакия была связана с повышенным риском развития злокачественных лимфом. Риск лимфопролиферативного злокачественного новообразования у лиц с целиакией зависит от гистопатологии тонкого кишечника; у лиц с латентной целиакией повышенного риска не наблюдается.

Некоторые исследователи указывают на важное значение гепатита С в развитии В-клеточных лимфом (Vose J.M. et al.). Вирус гепатита С (HCV) связан с развитием клональной В-клеточной экспансии и определенных подтипов НХЛ (например, лимфоплазмоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема), особенно на фоне эссенциальной (тип II) смешанной криоглобулинемии. Отмечено резкое увеличение числа случаев НХЛ в регионах с высоким уровнем ВИЧ-инфицированности. Так, по данным V. Beral et al., среди ВИЧ-инфицированных индивидуумов заболеваемость НХЛ в 100 раз выше,

чем в общей популяции. При изучении заболеваемости НХЛ в США, выяснилось, что в Сан-Франциско, например, уровень заболеваемости НХЛ среди ВИЧ-инфицированных мужчин в возрасте 20-55 лет вырос с 1982 г по 1990 г. в 8 раз и только после внедрения в клиническую практику активной противовирусной терапии частота ВИЧ-инфекции стал понижаться. Наиболее часто у этой категории пациентов выявляли В-клеточные НХЛ (диффузную крупноклеточную и лимфому Беркитта). Неходжкинская лимфома является 2-ой по частоте развития опухолью у ВИЧ-инфицированных больных, у отдельных больных СПИД манифестирует лимфомой. Безусловно, пациенты с неходжкинской лимфомой, как правило, должны подвергаться скринингу на ВИЧ и вирусы гепатита. До разработки эффективной комбинированной антиретровирусной терапии, относительный риск неходжкинской лимфомы у людей, живущих с ВИЧ, оценивался в 60-200 раз по сравнению с населением в целом. Однако и сейчас заболеваемость лимфомой у ВИЧ инфицированных растет по сравнению с населением в целом. Лимфомы, которые развиваются при отсутствии ВИЧ-инфекции, то есть лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и лимфома Ходжкина, встречаются у людей, живущих с ВИЧ, с повышенной заболеваемостью по сравнению с ВИЧ-отрицательным населением [Said J., Cesarman E., Rosenwald A. et al., 2021].

Хроническое воспаление, наблюдаемое у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Шегрена и тиреоидит Хашимото, способствует развитию MALT-лимфомы и предрасполагает пациентов к последующим лимфоидным злокачественным новообразованиям. Тиреоидит Хашимото является предсуществующим заболеванием у 23-56% пациентов с первичными лимфомами щитовидной железы.

Избыточный риск развития НХЛ зарегистрирован среди лиц, страдающих ревматоидным артритом (в 2-3 раза) и системной красной волчанкой. По-видимому, необходимо иметь в виду использование иммунодепрессантов для лечения этой категории больных и существование дефекта иммунитета, проявляющегося аутоиммунной патологией. Группу лиц с повышенным риском развития НХЛ составляют больные лимфомой Ходжкина, что связывают с выраженным дисбалансом иммунитета. Риск возрастает в зависимости от того, получали больные ЛХ химиотерапию или лучевую терапию или одновременно оба вида лечения. Увеличение частоты развития НХЛ наблюдается среди женщин, получавших химиотерапию или лучевую терапию по поводу рака яичников.

Изучение заболеваемости среди близких родственников больных показало значительное возрастание риска развития НХЛ при семейной агрегации случаев. Предполагают, что данное обстоятельство

может быть связано с наследуемыми особенностями иммунной системы, а также зависеть от повышенной генетической восприимчивости к действию канцерогенных факторов окружающей среды. Семейные НХЛ возникают чаще у мужчин, в более молодом возрасте (средний возраст 23,5 года по сравнению с 42,3 в общей популяции), среди братьев и сестер.

Обнаружена взаимосвязь между уровнем риска развития НХЛ и воздействием на организм пестицидов и гербицидов, используемых в сельском хозяйстве. Слабое канцерогенное действие ДДТ было обнаружено на животных еще в 1947 г Fitzhugh и Nelson. И, хотя в ряде эпидемиологических наблюдений связь между поступлением ДДТ в организм человека и возникновением злокачественных опухолей не выявлена, на секционном материале было показано, что у пациентов, умерших от опухолей различной локализации, в жировой клетчатке обнаруживается в 2-3 раза больше ДДТ, чем у лиц погибших от других причин. Вызывают интерес работы, в которых производилось изучение полиморфизма ферментов, отвечающих за активацию и инактивацию канцерогенов. Доказано, что цитохром CYP1A1 имеет важное значение при активации полициклических углеводородов, имеется взаимосвязь между генотипом этого фермента и предрасположенностью к НХЛ. Между тем ионизирующая радиация практически не увеличивает риск развития НХЛ. Подвергается сомнению и роль ультрафиолетового излучения.

Изучение биологии НХЛ самым тесным образом связано с прогрессом в понимании механизмов нормальной дифференцировки лимфоцитов. Как известно, лимфоциты дифференцируются из незрелых стволовых клеток в костном мозге. На ранних этапах этого процесса происходит реаранжировка генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов. На этой стадии лимфобласты пролиферируют до превращения их в зрелые эффекторные клетки костного мозга (В-лимфоциты). Дальнейшее созревание происходит преимущественно в лимфатических узлах и экстралимфатических фолликулах. Под влиянием антигенов в терминальном центре лимфатических узлов лимфоциты становятся крупными пролиферирующими клетками (иммунобластами или центробластами). На этой стадии дифференцировки характерно появление множественных точечных мутаций в варибельных регионах иммуноглобулиновых генов, что обеспечивает их антигенную специфичность. Некоторые центроциты мигрируют и образуют маргинальные зоны, окружающие активированные фолликулы. Клетки, дифференцирующиеся по пути образования Т-лимфоцитов, образуют 3 типа антиген-специфических эффекторных Т-клеток: CD4, CD8 и Т-клетки памяти. Дифференцировка и созревание зависят от генетических изменений, происходящих в клетке. Антигены поверхност-

ных рецепторов, вовлеченные в дифференцировку, называются антигенами кластерной дифференцировки, которые выполняют несколько функций в созревании лимфоцитов, включая узнавание и адгезию с другими генами и молекулами. Т-клеточные антигены кластерной дифференцировки подразделяют на CD3, взаимодействующие с Т-рецепторами и участвующие в передаче сигналов, CD4, связывающиеся с молекулами МНС класса II, CD5, CD8, узнающие молекулы МНС класса I, и CD45. В-клеточные антигены кластерной дифференцировки включают CD19 и CD20, вовлеченные в сигнальную трансдукцию. Таким образом, в ходе созревания лимфоциты проходят сложный путь дифференцировки, что обеспечивает им выполнение присущих функций у здорового человека. Между тем при возникновении злокачественных новообразований лимфоидной природы эти процессы приобретают патологическую направленность с развитием лимфомы.

Природа молекулярных повреждений при НХЛ сводится в основном к активации онкогенов и выключению функций генов опухолевой супрессии.

Для многих злокачественных заболеваний известны генетические маркеры, имеющие патогенетическое значение. Хромосомные изменения оказались главным механизмом активации протоонкогенов. Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что хромосомные транслокации и молекулярные перестройки играют важную роль в патогенезе многих лимфом и коррелируют с гистологией и иммунофенотипом. В связи с этим следует отметить, что именно молекулярно-генетические исследования привели к идентификации ряда онкогенов, активируемых в хромосомных транслокациях при злокачественных лимфомах. Установлено, что белки, кодируемые этими генами, играют важную роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза, участвуя в сложных межпротеиновых взаимодействиях, контролирующих оба эти механизма. Природа этих взаимодействий подтверждает, что лимфомогенез может происходить различными путями. Как видно из таблицы 1, существует неслучайная ассоциация между некоторыми транслокациями и определенными вариантами НХЛ (Pappa V.I., Young B.D.).

Таблица 1

Ассоциация хромосомных транслокаций с типами лимфом

| Транслокации | Гены | Типы лимфом |
|--|-------------------------------------|---|
| t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11) | Bcl-2/IgH Bcl-2/Igk Bcl-2/Igλ | Фолликулярная лимфома |
| t(2;5)(p23;q35) | Npm/Alk | Анапластическая крупноклеточная лимфома |
| t(11;14)(q13;q32) | Bcl-1/ IgH | Лимфома мантийной зоны |
| t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11) | c-myc/ IgH c-myc/ Igk c-myc/ Igλ | Лимфома Беркитта |
| t(1;14)(p22;q32) | Bcl-10 | MALT лимфома |
| t(14;19)(q32;q13) | Bcl-3/Rel | В-клеточные НХЛ и ХЛЛ |
| t(9;14) | Pax/IgH | Лимфоплазмочитарная лимфома |
| t(3;14)(q27;q32) t(2;3)(p12;q27) t(3;22)(q27;q11) | Bcl-6/IgH Bcl-6/ Igk Bcl-6/ Igλ | Широкий круг лимфом |

Транслокации 8q24 приводят к нарушению регуляции c-myc. Это часто наблюдается при высокодифференцированных небольших нерасщепленных лимфомах (типы Беркитта и не-Беркитта), в том числе связанных с ВИЧ-инфекцией. Определение спектра хромосомных aberrаций в группе больных с агрессивным течением лимфом выявило самый высокий уровень изменений 3-й хромосомы. Наиболее часто в повреждениях вовлекался участок 3p25. В большинстве случаев у больных выявляли делеции и транслокации с вовлечением участка 14q32. При индолентном течении НХЛ чаще встречались из-

менения 3, 14, 4 и 6 хромосом. Однако если в группе агрессивных лимфом aberrации 3 хромосомы были представлены в основном делециями и фрагментными участками, то при индолентных лимфомах - трисомией. Среди aberrаций 4-й хромосомы преобладали делеции, причем, в большей части длинного плеча. Частое вовлечение в хромосомные aberrации 6-й хромосомы в группе индолентных НХЛ может свидетельствовать о её патогенетической роли при данной патологии и, в частности при ХЛЛ. Повреждения только длинного плеча этой хромосомы, и наиболее часто участка 6q23, связаны с наличием на

этом сайте гена-супрессора опухолей, ответственно за пролиферацию клона с aberrантным кариотипом по 6q.

Аномалии локуса 1p22 и транслокация t(1;14) ассоциированы с более агрессивным течением MALT-лимфомы (Willis T.G. et al.). Клонирование точки разрыва в локусе 1p22 при транслокации обнаружило в ней домен привлечения каспаз гена bcl-10, что указывает на роль апоптоза и проапоптотической активности в лимфогенезе. В MALT-лимфомных клетках присутствует мутация, нарушающая структуру гена bcl-10, которая укорачивает белок и лишает его проапоптотической активности.

Транслокация t(3;14)(q27;q32) и ее варианты t(2;3)(p12;q27) и t(3;22)(q27;q11) встречаются главным образом при лимфомах с диффузной крупноклеточной морфологией и имеют общую точку разрыва в одном и том же сайте гена bcl-6/LAZ3. Ген bcl-6 кодирует транскрипционный фактор, отвечающий за контроль развития лимфоидных органов и формирования герминальных центров. Наиболее высокая экспрессия bcl-6 наблюдается при ДККЛ, хотя его реаранжировка является более благоприятным фактором прогноза, чем bcl-2. Транслокации, специфичные для Т-клеточных НХЛ, вовлекают локусы 14q11, 7p15, 7p14 и 7q35, в которых размещены гены α -, δ -, γ и β -цепей Т-клеточного рецептора. В результате совмещения с генами Т-клеточного рецептора, активируются многие онкогены, играющие роль в патогенезе лимфом (например, HOX-11 и RBTN-2). Транслокация t(2;5)(p23;q35) характерна для CD30+-позитивных анапластических крупноклеточных лимфом (АККЛ). Транслокация t(2;5)(p23;q35) происходит между геном нуклеофосмина (NPM) и геном киназы анапластической лимфомы (ALK1). Это приводит к экспрессии aberrантного белка, обнаруживаемого в большинстве анапластических крупноклеточных лимфом. Молекулярный анализ точек хромосомных разрывов идентифицировал ген NPM на хромосоме 5 и ген ALK1 (Anaplastic lymphoma kinase) на хромосоме 2. Ген NPM кодирует ядерный фосфопротеин, вовлеченный в сборку большой и малой рибосомальных субъединиц. Пик его экспрессии наблюдается перед входением клетки в S-фазу клеточного цикла. Ген ALK кодирует мембраносвязанную рецепторную тирозинкиназу митогенного сигнального каскада. В результате транслокации образуется химера NPM/ALK, из которой удалены мембранный и экстраклеточный домены ALK. Поскольку ген ALK в нормальных лимфоцитах не экспрессируется, его активация является следствием слияния с геном NPM и причиной бесконтрольной пролиферации клеток-носителей транслокации. Установлено, также, что ALK-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK + ALCL) характеризуется существенной активацией Janus kinase (JAK)3/сигнального каскада и активатора транскрипта 3 (STAT3) сиг-

нального пути. Предполагают, что потеря SHP1 способствует активации JAK3/STAT3 в ALK+ ALCL клетках. Так, Y Han et al. индуцировали экспрессию SHP1, используя 5-aza-2'-deoxycytidine (5-AZA), который является ингибитором ДНК-метилтрансферазы в ALK+ ALCL клеточных линиях. 5-AZA постепенно к 5 дню восстанавливал экспрессию SHP1 в Karpas 299 и SU-DHL-1 клетках. Первоначально низкий уровень экспрессии SHP1 не вызывал существенного изменения экспрессии или фосфорилиции в JAK3 и STAT3 сигнальном пути. Однако увеличение уровня SHP1 коррелировало с существенным снижением JAK3 и pJAK3, а в последующем и pSTAT3 (но не STAT3). Подчеркивается, что снижение JAK3 отменялось MG132, ингибитором протеасомы. 5-AZA умеренно повышал способность клеток к апоптозу, но значительно увеличивал чувствительность ALCL-клеток к доксорубину, что вызывало клеточную смерть. По мнению авторов, SHP1 регулирует JAK3 сигнальный каскад двумя механизмами: дефосфорилицией тирозина и снижением жизнеспособности протеасомного сигнального пути.

Транслокация t(14;18)(q32;q21) является наиболее распространенной хромосомной аномалией, связанной с НХЛ и наблюдается в 85% фолликулярных лимфом и в 28% НХЛ более высокой степени злокачественности. Эта транслокация приводит к сопоставлению онкогена ингибитора апоптоза bcl-2 в полосе хромосом 18q21 с областью тяжелой цепи локуса иммуноглобулина (Ig) в полосе хромосом 14q32. Транслокация гена Bcl-2 t(14;18) происходит в ранних В-клеточных предшественниках во время D-J-реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH). Bcl-2 – это онкоген, который приводит к образованию опухолевого клона не за счет усиления пролиферации, а вследствие повышения выживаемости опухолевых клеток. Он принадлежит к большому семейству генов, продукты которых образуют как антиапоптотическим (например, bcl-2, BCL-xL, bcl-Xs) так и проапоптотическим действием (Bax, Bad, Bcl, др.). Кодируемые этими генами полипептиды могут образовывать гомо- и гетеродимеры, сочетания фрагментов которых определяют их влияние на апоптоз. Апоптоз индуцируется большим числом цитотоксических соединений, среди которых имеются противоопухолевые препараты. Ген bcl-2, в отличие от иммуноглобулиновых генов, не содержит последовательности RSS, но содержит несколько элементов, которые потенциально генерируют генетическую нестабильность или облегчают гомологичную рекомбинацию. Транслокация t(14;18) формирует основу лимфогенеза, но ее недостаточно для запуска неопластического процесса. В нормальных лимфатических узлах белок Bcl-2 экспрессируется в долгоживущих рециркулирующих В-клетках фолликулярной мантии, особенно интенсивно в терминальных центрах, почти отсутствует в мантийной зоне и полностью отсутствует в цен-

тробластах и центроцитах, обреченных на смерть. Bcl-2 участвует в позитивной селекции тимоцитов и поддержании В-клеток памяти, продлевая их жизнь на специфических стадиях лимфоидного развития и дифференцировки. Гиперэкспрессия Bcl-2 обнаружена при фолликулярных и диффузных лимфомах с транслокацией или без нее. Антиапоптотическая функция Bcl-2 зависит от гетеродимеризации с родственным белком Bax, а мутации, нарушающие этот процесс, отменяют апоптоз-репрессирующую активность Bcl-2, хотя соотношение Bcl-2 и Bax не всегда коррелирует с развитием химиорезистентности. Процесс фосфорилирования Bcl-2 изменяет его способность формировать гетеродимер с Bax. Стабильно ассоциироваться с Bax способен только wtBcl-2 (wild type), но не S70A, который является функционально неактивным, нефосфорилируемым (Deng X. et al.). То есть ингибирование апоптоза протеином Bcl-2 регулируется событиями фосфорилирования / дефосфорилирования молекулы Bcl-2 протеинкиназами и фосфатазами соответственно.

Мультисайтовое фосфорилирование домена FLD белка Bcl-2 сопряжено с апоптозом. В то время как в цитокин-зависимых клеточных линиях цитокин-индуцированное фосфорилирование по серину-70 в домене FLD предотвращает апоптоз. Во время останковки митоза сигнальная трансдукция отличается от митогенной передачи сигнала, так как генная экспрессия редуцирована, а ряд протеинкиназ и регуляторных белков гиперфосфорилированы. В интерфазе клетка оценивает внешние сигналы и передает их от клеточной мембраны в ядро, модулируя генную экспрессию и клеточный цикл. Между тем в митозе клетка мониторирует функционирование микротрубочек митотического веретена и сегрегацию хромосом. Сборка и функционирование митотического веретена зависят от фосфорилирования некоторых сигнальных белков по серину. Длительность фосфорилирования, различная при митозе и митотической останковке, играет ключевую роль в судьбе клетки. Одно и то же событие может служить сигналом клеточной пролиферации и апоптоза в зависимости от клеточного и особенно экстраклеточного контекста. Bcl-2 может быть фосфорилирован различными протеинкиназами, вовлеченными в различные внутриклеточные пути сигнальной трансдукции. Быстрая и обратимая регуляция фосфорилирования/дефосфорилирования Bcl-2 является результатом баланса индукторов и ингибиторов Bcl-2-специфических протеинкиназ и служит сенсором соответствующих стимулов: благоприятные для роста условия активируют фосфорилирование Bcl-2; неблагоприятные, апоптоз-индуцирующие условия побуждают негативные регуляторы активировать дефосфорилирование Bcl-2. Основным сигналом большинства форм апоптоза является нарушение регуляции процесса нормального клеточного цикла. Торможение апоптоза может быть

тем механизмом, путем которого опухолевые клетки приобретают устойчивость к лекарственным средствам. Химиорезистентность обусловлена также повышенной экспрессией bcl-2 гена, причем его гиперэкспрессия сообщает клеткам лекарственную устойчивость к различным химиотерапевтическим препаратам. Мутации bcl-2 по серину-70 идентифицированы в опухолевых клетках пациентов с химиорезистентными формами НХЛ. Причем, частота таких мутаций ассоциирована с транслокацией t(14;18). Высокий уровень экспрессии bcl-2 выявлен при ФЛ и ЛКМЗ.

Транслокация t(11;14)(q13;q32) имеет диагностическую значимость при мантийно-клеточной лимфоме. Эта транслокация приводит к сверхэкспрессии bcl-1 (циклин D1/PRAD 1), регулятора клеточного цикла в полосе хромосом 11q13. Ген bcl-1, кодирующий циклин D1, является регулятором клеточного цикла. В норме он не экспрессируется в лимфоцитах, но высоко экспрессируется при лимфоме из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) в результате транслокации t(11;14), переноса гена bcl-1 под контроль конститутивно действующего промотора гена IgH (Yang W.I. et al.). Точка разрыва в 11q13 расположена в локусе Bcl-1, находящемся в 120 килобазах центромержее гена, кодирующего циклин D1. Анализ точек разрыва в 11q13 и 14q32 показал, что транслокация происходит во время первичной перестройки генов иммуноглобулинов в костномозговой клетке-предшественнице В-лимфоцита, между одним из D- и J-сегментов генов иммуноглобулинов. До 70% перестроек в 11q13 происходит в регионе, обозначенном как главный кластер транслокации. Описана вариантная транслокация t(11;22)(q13;q12) между CCND1 и геном легкой цепи ламбда на 22-й хромосоме, а также случаи, характеризующиеся амплификацией гена CCND. Молекула циклина D1 содержит домен связывания с негативным регулятором клеточного цикла онкосупрессорным белком Rb (ретинобластомный протеин). Циклин D1 связывает тот же участок молекулы супрессора, которым Rb взаимодействует с митогенным транскрипционным фактором E2F, регулирующим экспрессию генов прогрессии клеточного цикла, в том числе гена c-Myc. Гиперэкспрессия циклина D1 в комплексе с циклинзависимыми киназами 4 и 6 – ЦЗК4(6) ускоряет фазу G1 клеточного цикла, но не общую его продолжительность, так как S-фаза компенсаторно продлевается (Parra V.I., Young B.D.), чем, возможно, объясняется индолентный характер течения ЛКМЗ. Комплекс циклин D1/ЦЗК4(6) также связывается с белком p27, который блокирует специфичный для S-фазы циклин E, что приводит к фосфорилированию p27 и реализации циклина E. Клетки, несущие транслокацию t(11;14)(q13;q32), созревают до ранних CD5-позитивных В-клеток, соответствующих по уровню дифференцировки клеткам мантии вторичного фолликула лимфатического узла. Впослед-

ствии проходя фолликулярный центр, нормальные наивные CD5-позитивные В-клетки утрачивают антиген CD5 и приобретают фенотип В-клеток фолликулярного центра: CD10+, CD5-, CD19+, CD20+, CD22+, SIgM+, SIgD>SIgG>SIgA. Треть случаев ЛКМЗ характеризуется наличием соматически мутированных генов варибельного региона иммуноглобулинов. При этом наиболее часто используются комбинации V4-59 и V3-23, в немутированных случаях – V3-34 и V3-21.

Следует отметить, что сравнительный анализ хромосомных aberrаций между группами НХЛ и ЛХ выявил характерные цитогенетические отличия между этими нозологическими единицами. Эти отличия выражались в увеличении частоты выявления клональных изменений и уменьшении частоты численных (полиплоидии) aberrаций в случае НХЛ по сравнению с ЛХ. Были получены также достоверные различия по частотам повреждения 12-й и 14-й хромосом. Изменения 12-й хромосомы выявляли достоверно чаще при ЛХ, при этом aberrации 12-й хромосомы были представлены главным образом делециями короткого плеча; при НХЛ в большинстве случаев выявляли трисомию (Саржевский В.О.).

В последние годы установлено, что основную роль в расщеплении большинства коротко- и длительно-живущих внутриклеточных белков всех эукариот играет убиквитин-протеасомный путь (УПП) (Adams J. et al.). Центральное место в этом пути занимает протеасома 26S, АТФ-зависимая, мультикаталитическая протеаза. Протеасома вызывает протеолиз эндогенного ингибитора ядерного фактора -кВ (NF-кВ), IкВ. Однако протеасома работает в комплексе с убиквитином (маркерный белок), поэтому этот процесс в целом и называется убиквитин-протеасомным путем. Протеасома – это мультикаталитический энзимный комплекс, присутствующий во всех клетках, расщепляющий многочисленные типы белков, многие из которых являются регуляторными белками, контролирующими клеточный цикл, или играют роль в путях выживания. 26S протеасома состоит из 20S каталитической субъединицы, расположенной между двумя копиями 19S субъединиц. 19S субъединица протеасомы отвечает за опознание протеинов, а 20S – определяет энзиматические функции протеасомы (Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.). Предполагают, что ингибиторы этого сигнального пути действуют через множество механизмов, которые останавливают рост опухоли и индуцируют апоптоз.

Убиквитин-протеасомный путь представляет собой интегральный механизм карциногенеза и метастазирования опухолевых клеток, включая регуляцию клеточного цикла, апоптоз и ангиогенез (Adams J.). Например, циклин-зависимые киназы (cdk) и ингибиторы cdk (p21 и p27) разрушаются во время клеточного цикла УПП, что является необходимым для продолжения клеточного цикла и ми-

тоза. Другая мишень УПП – p53. Инактивация генов негативной регуляции прогрессии клеточного цикла p15, p6, Rb и p53 придает опухолевой лимфомной клетке пролиферативное преимущество. Ген p53 кодирует полифункциональный белок, который является важнейшим опухолевым супрессором человека. P53 необходимым для транскрипции многочисленных генов, вовлеченных в контролирование клеточного цикла, и синтеза ДНК. Утрата или мутации p53, весьма частые в опухолях, позволяют клеткам сохранять жизнеспособность в митозе, что повышает их выживаемость. T. Stokke et al. и P. Smolewski et al. выявили тесную корреляцию между аномалией p53 и пропорцией опухолевых клеток в S-фазе и ухудшением прогноза при ЗЛ. Частота aberrантной экспрессии p53 при ФЛ зависит от степени гистологической дифференцированности, которая обратно пропорциональна степени злокачественности: чем менее дифференцирована опухоль, тем она злокачественнее. Трансформация индолентных лимфом в агрессивные во многом определяется мутациями p53. Так, часть фолликулярных лимфом со временем накапливает мутации генов - супрессоров (p53 и p16) и трансформируется в агрессивные лимфомы. Мутации гена p53 как при В-, так и Т-клеточных агрессивных лимфомах встречаются чаще, чем при индолентных. Так же как и при индолентных лимфомах, такие мутации ассоциированы с плохим прогнозом. Гиперэкспрессия p53 отмечена при грибковидном микозе в 50 % случаев, а при АККЛ - более чем в 90%. Чаще аномалии p53 являются поздними событиями лимфомогенеза и ассоциированы с опухолевой прогрессией. В продвинутых стадиях лимфомы из клеток мантийной зоны, при вовлечении костного мозга, зачастую наблюдается аномалия хромосомы 17, которая коррелирует с накоплением p53, что является одной из причин диссеминации лимфомного процесса. Трансформация ЛКМЗ и ФЛ в ДККЛ также частично ассоциирована с мутациями p53.

Активность NF-кВ регулируется, как уже указывалось, УПП через аккумуляцию или разрушение IкВ. Молекулы клеточной адгезии (САМS), такие как E-селектин, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) являются протеинами, которые регулируются NF-кВ и вовлечены в опухолевое метастазирование и ангиогенез in vivo. Большинство В- и Т-клеточных нодальных лимфом экспрессируют L-селектин. Экстранодальные лимфомы в этом отношении варибельны. Но злокачественный лимфоматозный полипоз и MALT-лимфома экспрессируют L-селектин. Расщепление IкВ активирует NF-кВ, который в свою очередь регулирует транскрипцию белков, стимулирует рост опухолевых клеток и снижает их чувствительность к апоптозу. Активация NF-кВ усиливает экспрессию адгезивных молекул, расположенных на поверхности опухолевых клеток и клеток стромального

микроокружения, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий (Ругаль В.И.). Образование и рост опухолевых клеток при злокачественных заболеваниях системы крови, развитие их резистентности к лечению, во многом, зависят от взаимодействия между костномозговым стромальным микроокружением и опухолевыми клетками. Стромальное микроокружение поддерживает рост опухолевых клеток, секретируя ростовые и антиапоптотические цитокины - IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Кроме того, происходит непосредственное взаимодействие костномозгового стромального микроокружения с опухолевыми клетками через интегрины и молекулы клеточной адгезии, что ведет к активации роста опухолевых клеток и подавлению их апоптоза. Эндотелиальные клетки, являясь составной частью кровяного микроокружения гемопоэтических клеток костного мозга, участвуют в регуляции миграции зрелых клеток в кровяной ток. В процессах взаимодействия эндотелия с клетками крови важная роль принадлежит различным молекулам клеточной адгезии, экспрессируемым на клеточной поверхности. В зависимости от конкретных условий механизмы этих взаимодействий могут варьировать, но основные их участники хорошо известны. Начальное распознавание опосредовано представителями семейства селектинов: Р-селектином (CD62P) и Е-селектином (ELAM-1, CD62E). Семейство иммуноглобулинов представлено на эндотелиальной поверхности такими рецепторами, как ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106) и PECAM-1 (CD31). Другими участниками процесса взаимодействия эндотелиальных клеток с лейкоцитами являются представители семейства интегринов, находящиеся на клеточной мембране лейкоцитов: CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (Mac-1), CD11c/CD18 (p150, 95) и CD49d/CD29 (VLA-4). Синтез и экспрессия различных классов CAMs регулируется многими активационными факторами, индуцирующими процесс адгезии и способствующими трансмиграции клеток крови в субэндотелиальное пространство.

Опухолевые клетки часто нарушают процесс белкового гомеостаза и изменяют соотношение про- и антиапоптотических протеинов, а также белков, регулирующих клеточный цикл или факторов роста, создавая тем самым благоприятные условия для выживаемости трансформированных клеток. NF- κ B через адгезивные молекулы увеличивает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов. Антиапоптотическое действие NF- κ B проявляется также через увеличение экспрессии Bcl-2 и XIAP и подавление проапоптотических молекул BAX. Необходимо отметить, что дисрегуляция NF- κ B является общим процессом при многих злокачественных и лимфопролиферативных за-

болеваниях, часто характеризующихся патогномичными молекулярными нарушениями, которые могут быть весьма уязвимы к ингибиторам этого сигнального пути. Специфические повреждения при злокачественных лимфомах, можно представить на следующих примерах. Во-первых, выраженная гиперэкспрессия циклина D1 (bcl-1, PRAD1) при мантийноклеточной лимфоме (ЛКМ3) обусловлена транслокацией t(11;14)(q13;q32), которая может также увеличиваться через конститутивную активацию NF- κ B (и AP-1), обнаруженного в клеточных линиях ЛКМ3 (Pham L.V. et al.). Во-вторых, гиперэкспрессия антиапоптотического протеина Bcl-2 при фолликулярной лимфоме (ФЛ), вызванная транслокацией t(14;18)(q32;q21), уменьшается через ингибирование 26S протеасомы. В-третьих, высокая экспрессия NF- κ B обнаружена при рефрактерных формах диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (ДККЛ). В-четвертых, транслокация t(1;14)(p22;q32) ведет к экспрессии гена bcl-10 при MALT-лимфоме, что вероятно, связано с восстановлением каспазой доменсодержащего протеина, активирующего NF- κ B.

Семейство интегринов - главный класс рецепторов, посредством которых клетки взаимодействуют с компонентами экстраматричного матрикса. Отсюда представляется обоснованным считать, что интегрины имеют значение в патогенезе ЗЛ. Интегрины образуют большое семейство гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов, состоящих из α и β -субъединиц. Они участвуют во взаимодействии лимфоцитов с множеством клеточных типов посредством молекул клеточной адгезии ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1 и компонентов экстраклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, ламинина и витронектина) и необходимы во многих физиологических процессах, таких как гемопоэз и иммунный ответ, контролируют миграцию и хоминг нормальных лимфоцитов, а также циркуляцию и диссеминацию опухолевых клеток при НХЛ. K. Shain et al. установили, что адгезия опухолевых клеток к фибронектину осуществляется посредством интегринов α 4 β 1 и α 5 β 1, которые блокируют CD95 (Fas) и индуцируют апоптоз, регулируемый клеточным FLIP-L. Клетки, сцепленные с фибронектином, становятся относительно резистентными к CD95-индуцированной клеточной гибели (апоптозу) по сравнению с клетками, находящимися в суспензии. Экспрессия некоторых интегринов коррелирует со степенью лимфомной дифференцировки. Лейкоцитарный интегрин LFA-1 относится к интегринам иммунной системы. Он взаимодействует с лигандами на эндотелиоцитах и адгезивными молекулами ICAM-1, -2 и -3 и участвует в лимфоцитарной адгезии и трансмиграции через высокий эндотелий венул. LFA-1 экспрессируется большинством циркулирующих лимфоцитов и лимфоцитов в лимфатических узлах, особенно экстрафолликулярными Т-клетками и тер-

минальными В-клетками.

Достигнутый в последние несколько десятилетий прогресс в изучении регуляции гемопоэза и биохимических основ функциональной активности гемопоэтических и лимфоидных клеток указал на важную роль в этих процессах макромолекулярных полианионных соединений – гликозаминогликанов (ГАГ) и их конъюгатов с белками – протеогликанов (ПГ). ГАГ функционируют в организме преимущественно в качестве структурных компонентов ПГ, но именно они позволяют последним выступать в качестве медиаторов и регуляторов специфических клеточных взаимодействий и в значительной степени определяют их биологическую активность. Гликозаминогликаны и протеогликаны синтезируются всеми клетками организма и являются одним из главных компонентов интерстициального матрикса в различных тканях и плазматических мембран, выполняют как структурную, так и регуляторную роль. Известны 7 основных классов ГАГ: гиалуроновая кислота (ГК), хондроитин-4- и хондроитин-6-сульфаты (ХС), дерматансульфат (ДС), гепарансульфат (ГС), гепарин (Геп) и кератансульфат. Протеогликаны состоят из одной или более полисахаридных цепей, прикрепленных к молекуле стержневого, или корового белка. ГАГ, за исключением кератансульфата, состоят из повторяющихся дисахаридных единиц гексозамина (D-глюкозамина или D-галактозамина) и гексурановой (D-глюкуроновой или L-идуроновой) кислоты. В кератансульфате остаток уроновой кислоты замещен на остаток галактозы. Соединения отличаются друг от друга структурой, количеством составляющих их дисахаридных единиц, количеством и локализацией сульфатных групп, положением и конфигурацией гликозидных связей (Харченко М.Ф., Бессмельцев С.С.).

К основным гепарансульфат-протеогликанам, локализованным на клеточной поверхности, относятся трансмембранные синдеканы и погруженные в ее липидный слой посредством гликозил-фосфатидил-инозитольной группы глипиканы. Гиалуроновая кислота и протеогликаны играют важную роль в гемопоэзе и являются структурными компонентами гемопоэтических клеток и гемопоэтического микроокружения (ГМО). Взаимодействие гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников с ГМО является необходимым условием эффективного гемопоэза. Это, в свою очередь, играет как структурную, так и инструктивную роль и является источником сигналов, благодаря которым при участии сложных систем трансдукции, включающих G-белки, протеинкиназы, ядерные факторы и другие компоненты, реализуются и контролируются генетические программы клеточной пролиферации и дифференциации, формируются тканеспецифические, стадийспецифические клеточные фенотипы с соответствующими морфофункциональными особенностями и достигается благодаря регуляции экс-

прессии соответствующих генов.

Основными компонентами ГМО являются стромальные клетки костного мозга – фибробласты, ретикулярные клетки адвентиция, эндотелиальные клетки, макрофаги, адипоциты, остеобласты, образованный ими внеклеточный матрикс (ВКМ) и продуцируемые стромальными клетками, макрофагами и добавочными клетками (активированными лимфоцитами и моноцитами) цитокины. Гемопоэтические факторы роста и хемокины – главные регуляторы клеточной адгезии и миграции, пролиферации, дифференциации, и выживания гемопоэтических стволовых клеток. В состав ВКМ наряду с белками (коллагеном, фибронектином, гемонектином, тромбоспондином и остеопонтином) входят гиалуроновая кислота и сульфатированные ГАГ: хондроитинсульфат, дерматансульфат и гепарансульфат, последние – ковалентно связанные с белком, в качестве боковых цепей ПГ. Результаты исследований взаимодействий протеогликанов с хемокинами – SDF (stromal derived factor) и MIP-1a (macrophage inflammatory protein) свидетельствовали о важной роли этих соединений в биологии гемопоэтических клеток-предшественников. SDF – хемокин, продуцируемый стромальными клетками, который играет важную роль в пролиферации, дифференциации и миграции лейкоцитов, в их узнавании эндотелиальными клетками и в хоминге гемопоэтических предшественников. Хоминг-специфическая регулируемая цитокинами миграция гемопоэтических предшественников из крови в костный мозг с последующей локализацией в зоне эндоста — это сложный многоэтапный процесс, включающий их узнавание эндотелиальными клетками, непрочную адгезию, прочную адгезию, экстравазацию и последующую миграцию и локализацию в зоне ниш ГМО. Установлено, что транскрипционный активатор NF-κB необходим для активации нескольких генов, которые способствуют малигнизации клеточного фенотипа, включая гены, усиливающие пролиферацию опухолевых клеток, секрецию цитокинов, антиапоптоз, и экспрессию адгезивных молекул.

Адгезивные рецепторы, регулирующие хоминг нормальных лимфоцитов, экспрессируются и функционально активны в лимфоцитах при ЗЛ. Эти хоминг-рецепторы ответственны за высокоспецифичную диссеминацию определенных типов лимфом. Передавая в клетку ростовые сигналы, взаимодействуя со своими молекулярными партнерами на эндотелиальных клетках и усиливая лимфомную диссеминацию, адгезивные рецепторы придают лимфоме более агрессивное течение. Адгезивные молекулы, вовлеченные в хоминг лимфоцитов, подразделяются на структурно различные семейства (селектины, интегрины, сиаломуцины, гиперсемейство иммуноглобулинов и рецепторы семейства CD44), которые проявляют специфичные лиганд-связывающие свойства. CD44 представляет собой

семейство гликопротеинов, кодируемое одним геном (на хромосоме 11) и вовлеченное в хоминг и активацию лимфоцитов, пролиферацию активированных лимфоцитов, секрецию цитокинов, активацию интегринов, опухолевую прогрессию и метастазирование. При диффузных крупноклеточных лимфомах выявлена корреляционная взаимосвязь между экспрессией CD44 и диссеминацией опухолевыми клетками (Yakushijin Y. et al.). Гликозаминогликаны, присутствующие на эндотелиальных клетках (гепарансульфат и дерматансульфат), способствуют индуцированной SDF активации интегринов. Связыванию этого хемокина с основным, сигнальным рецептором CXCR4 с тирозинкиназной активностью на гемопоэтических клетках предшествует образование его комплекса с ГС на эндотелии. При этом образуется тройной сигнальный комплекс – ГАГ-рецептор-цитокин. Рецептор принимает сигнал от цитокина и передает его G- белкам, в цитоскелет и далее протеинкиназам, участвующим в трансдукции сигналов. Усиление сигналов ведет к активации интегринов и прочной адгезии клеток. CD44 является главным рецептором гиалуроновой кислоты, мультифункциональным гликопротеином, связанным с цитоскелетом, и существует в нескольких изоформах. Этот гликопротеин, как правило, содержит ГАГ-цепи и по сути дела является протеогликаном. β -1-интегрины и CD44 – главные медиаторы адгезии осуществляют прочное прикрепление клеток к фибронектину ВКМ после активации цитокинами. Адгезия не является просто физическим взаимодействием, но сопровождается передачей сигнала внутрь клетки к ядру и вызывает различные клеточные ответы на микроокружение. Клеточные ответы реализуются в результате координированного проведения сигналов с адгезионных рецепторов и рецепторов цитокинов.

Помимо сульфатированных ГАГ/ПГ важную роль в регуляции гемопоэза играет несulfатированный, ковалентно не связанный с белком гликозаминогликан-гиалуроновая кислота, входящая в состав ВКМ. Она не является пассивным структурным компонентом, но играет ключевую роль в гемопоэзе. ГК синтезируется преимущественно стромальными клетками, но, как установлено, также и стволовыми гемопоэтическими клетками (Nilsson S. et al.). Взаимодействуя с одним из своих рецепторов, основными из которых являются CD44 и RHAMM (receptor for hyaluronan-mediated motility), она вызывает изменения в цитоскелете и активирует каскады сигналов, поступающих к клеточному ядру – ключевые протеинкиназы различных путей трансдукции, ведущих к клеточной адгезии, миграции или активации. Гиалуроновая кислота регулирует начальный этап гемопоэза – перед коммитированием полипотентных стволовых клеток. Взаимодействуя со своими рецепторами на стромальных клетках или макрофагах, она индуцирует продукцию цитокинов: IL-1

и IL-6 (Nilsson S. et al.), которые стимулируют пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Активация продукции цитокинов – один из механизмов воздействия ГК на гемопоэз.

ГК способствует миграции, выживанию, росту и метастазированию злокачественных клеток, в частности неопластических лимфоцитов при ХЛЛ. Так, гиалуроновая кислота вызывает повышение активности металлопротеиназ и способствует распространению и росту лимфобластов благодаря активации NF- κ B. В основном действие ГК медируется через ее основной рецептор-протеогликан CD44. Повышение уровня CD44 в сыворотке признается неблагоприятным прогностическим признаком при лимфопролиферативных заболеваниях (Харченко М.Ф., Бессмельцев С.С.). ГС – ПГ синдекан-1 обнаружен также на плазматической мембране клеток Березовского-Рид-Штернберга при лимфоме Ходжкина. ГАГ в лимфоцитах присутствуют в виде свободных полисахаридных цепей или в составе ПГ. Обнаружены различия в структуре ПГ, продуцируемых функционально и антигенно различными популяциями лимфоцитов. На плазматической мембране идентифицированы С-ПГ - CD44 (хоминг-, или Hermes-антиген) и ГС-ПГ - синдекан-4, корецептор хемокина SDF-1, играющего важную роль в миграции и дифференциации лимфоцитов и иммунном надзоре (Bleul C. et al.; Hamon M. et al.). Кроме того, на В-лимфоцитах присутствует ХС-ПГ, входящий в состав инвариантной цепи li-CS HLA-антигенов II класса, который принимает участие в представлении антигена. Постоянная рециркуляция лимфоцитов, имеющая место при реализации иммунного ответа и при воспалении, направляется и регулируется сложными взаимодействиями этих клеток с эндотелием, в которых наряду с многочисленными молекулами клеточной адгезии, хемокинами и их рецепторами активное участие принимают гиалуроновая кислота внеклеточного матрикса и протеогликаны, локализованные в эндотелии и на поверхности лимфоцитов. Локализованный на поверхности лимфоцитов протеогликан CD44, являющийся основным рецептором гиалуроновой кислоты, играет важную роль в регулируемой хемокинами адгезии и миграции, медирует хоминг лимфоцитов к сайтам воспаления, участвует в инициации и прогрессии иммунного ответа, кооперации В- и Т-клеток, их активации, опухолевом росте и метастазировании.

Лимфоциты содержат ГАГ преимущественно на плазматической мембране и цитоплазме. Однако в цитотоксических Т-клетках и естественных киллерных клетках ХС-ПГ – серглицин, сконцентрирован в гранулах, где принимает участие в формировании макромолекулярного комплекса, состоящего из сериновых протеаз (гранзима), повреждающего мембраны перфорина и ХС-ПГ-носителя гранзима. После узнавания клетки-мишени происходит вы-

свобождение содержимого гранул и имеет место, так называемый грануло-ассоциированный апоптоз, посредством которого осуществляется иммунная элиминация вирус-инфицированных и опухолевых клеток.

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли гликозаминогликанов и протеогликанов, синтезируемых стромальными клетками костного мозга, а также гемопоэтическими и лимфоидными клетками, в медиации клеточных взаимодействий, в регуляции гемопоэза, иммунного ответа и реализации специфических клеточных функций. Благодаря высокому отрицательному заряду и особенностям тонкой, строго регулируемой, клетко-специфической структуре полисахаридных цепей и особенно профилю сульфатирования дисахаридных единиц, ГАГ и ПГ обладают способностью специфически связывать белки, в том числе хемокины, гемопоэтические факторы роста и интерлейкины, содержащие гепарансульфат-связывающие сайты, способствуя их иммобилизации, повышению локальной концентрации, сродства к сигнальным рецепторам, а, возможно и изменению конформации. Следствием этого является участие этих соединений в клеточном сигнальном взаимодействии (трансдукции сигналов), модуляции активности цитокинов и индуцированных ими клеточных ответов. Вместе с молекулами клеточной адгезии и цитокинами они принимают активное участие в клетка-клетка и клетка-ВКМ адгезивных взаимодействиях гемопоэтических предшественников с микроокружением, лейкоцитов - с сосудистой стенкой, в регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, выживания. Гликозаминогликаны и протеогликаны гемопоэтического микроокружения и лейкозотрансформированных клеток могут способствовать опухолевому росту и метастазированию.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – это самый распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится 30% среди всех лейкозов, а ежегодная заболеваемость составляет 3 – 3,5 случая на 100 000 населения. В структуре общей онкологической заболеваемости на долю ХЛЛ приходится примерно 9%. В возрасте до 50 лет встречается 1 – 2 случая на 100 000 населения. Следует отметить, что около 70% пациентов заболевают между 50 и 70 годами. Так, заболеваемость ХЛЛ после 50 лет составляет 3 – 4, после 60 – 20, а после 70 – 30 случаев на 100 0000 населения. Средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет. Менее 10% заболевают в возрасте моложе 40 лет. Однако в последние годы отмечается возникновение ХЛЛ у лиц моложе 35 лет. Мужчины болеют чаще женщин (2:1). Кроме выраженной связи с возрастом и полом, при ХЛЛ имеются расовые и национальные отличия в частоте заболеваемости. Так, для Азии и Африки ХЛЛ является крайне редким заболеванием, а в Японии регистрируются

лишь единичные случаи. Редок ХЛЛ у узбеков и неизвестен среди бурятов. Между тем высокая заболеваемость отмечена у евреев и народов, проживающих в бассейне Балтийского моря. Причем расовые и национальные различия в частоте заболеваемости сохраняются независимо от места рождения и проживания.

Причины и происхождение ХЛЛ неоднозначны. При многочисленных эпидемиологических исследованиях до сих пор не удалось оценить роль каких-либо мутагенных факторов, как и роль вируса Эпштейна — Барр, в возникновении ХЛЛ. Хронический лимфолейкоз является самой частой формой лейкоза у кровных родственников, как по горизонтальной, так и по вертикальной линии. Большой риск (2:7) возникновения ХЛЛ регистрируется среди родственников 1-й линии больного ХЛЛ. Приблизительно 20% больных имеют родственников с ХЛЛ или другими злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. Кроме наследственности сказывается также антигенная стимуляция, т.е. воздействие на организм некоторых инфекций (правда, точно не известно каких именно). Большое количество исследований посвящено анализу специфичности антител, экспрессируемых клетками ХЛЛ. Было показано, что они низкоаффинны и по этой причине полиреактивны. Они связываются с ДНК, компонентами мембран, могут иметь активность ревматоидного фактора. Однако антигены, возможно, провоцирующие развитие ХЛЛ, не установлены.

Хронический лимфоцитарный лейкоз – это один из немногих лейкозов, в развитии которого такие факторы как экологическая ситуация, радиация, химическое воздействие не имеют существенного значения. Отрицается также связь его с атомными взрывами, в частности при анализе последствий атомной бомбардировки городов Хиросимы и Нагасаки. Ионизирующая радиация вызывала в основном острые лейкозы и хронический миелолейкоз. Хотя отношение к облучению как к причинному фактору ХЛЛ не однозначно. Так, в одном из исследований, проведено эпидемиологическое изучение отдаленных эффектов действия ионизирующего излучения среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Установлено, что характерным для больных с предпатологическими состояниями и злокачественными новообразованиями кроветворной и лимфоидной систем среди обследованных лиц является появление многочисленных качественных нарушений в клетках задолго до количественных изменений в одном или нескольких ростках кроветворения. Реализация онкогематологических заболеваний начинается через 6 – 12 лет после факта облучения. Было выявлено, что среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС хронический лимфоцитарный лейкоз чаще развивался у лиц более молодого возраста (≤ 50 лет), чем в более

старшей возрастной группе (≥ 60 лет).

Иммунологическая характеристика ХЛЛ позволяет рассматривать его как опухоль, морфологическим субстратом которой являются первично-активированные В-лимфоциты. Первичная активация В-лимфоцитов происходит в паракортикальной зоне лимфатического узла. Имеются доказательства гетерогенности ХЛЛ. Так, у части больных ХЛЛ ген IgVh не имеет признаков соматических мутаций, в то время как у других обнаруживаются многочисленные мутации данного гена. Это различие соответствует этапам созревания В-лимфоцитов: клетки, в которых ген IgVh не имеет признаков мутаций, относятся к «наивным» В-лимфоцитам, а те клетки, в которых ген IgVh имеет признаки соматических мутаций, в своем развитии уже прошли зародышевый центр фолликула лимфатического узла и превратились в клетки памяти. С помощью ДНК-микрочипов было установлено, что профиль экспрессируемых генов при ХЛЛ независимо от мутационного статуса отличается от такового профиля при других В-клеточных неходжкинских лимфомах. А экспрессия тирозинкиназы Zap-70 в 93% случаев совпадает с мутационным статусом, она достоверно чаще экспрессирована в лимфоцитах больных с отсутствием мутаций IgVh-генов (Wiestner A. et al.).

Некоторыми исследователями при ХЛЛ идентифицирована незрелая популяция клеток, которая охарактеризована как позитивная по CD38 антигену более, чем на 30% лейкоэмических клеток. Такой фенотип соответствует префолликулярной стадии дифференцировки трансформированной В-клетки (несоматическая гипермутация генов иммуноглобулинов). Для В-лимфоцитов при ХЛЛ характерна слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов. Обычно на поверхности В-лимфоцитов обнаруживается IgM, нередко одновременно с IgD. В этом случае молекулы иммуноглобулинов обоих классов имеют одинаковые легкие цепи (κ или λ), идиотипы и вариабельные части, т.е. принадлежат к одному клону клеток. Для популяции злокачественных В-лимфоцитов, в отличие от реактивных поликлональных В-лимфоцитов, характерно наличие выраженного дисбаланса соотношения Ig κ /Ig λ . Наиболее частым типом экспрессируемой тяжелой цепи Ig является изотип Ig μ , реже экспрессируются изотипы Ig $\mu\delta$ или Ig δ (Kurec A.S. et al.). Дополнительной характерной особенностью ХЛЛ является обнаружение положительной экспрессии на лимфоцитах CD5 и CD6 антигенов. Правда, при некоторых вариантах ХЛЛ экспрессия CD5 антигена может отсутствовать. Причем отмечено, что фенотип CD5- чаще выявляется у пожилых пациентов и ассоциируется с меньшей продолжительностью их жизни. Число Т-лимфоцитов у больных ХЛЛ может быть нормальным, увеличенным или сниженным, но нередко нарушается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров и уменьшается число Т-киллеров.

Мутационный статус и его суррогатные маркеры имеют большее значение в прогнозировании течения ХЛЛ. Установлено, что у большинства больных ХЛЛ наблюдаются неслучайные хромосомные aberrации, возникающие, как правило, под действием мутагенов. Наиболее частой из структурных хромосомных aberrаций является делеция длинного плеча хромосомы 13 (13q-). Реже встречается делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q) и короткого плеча хромосомы 17 (17p-). В 4 % случаев обнаруживаются транслокации с участием хромосомы 14 (14q32). Наиболее частой из числовых aberrаций является трисомия 12, которая нередко сочетается с 13q-. Делеция длинного плеча хромосомы 13 не влияет на прогноз ХЛЛ, в то время как остальные хромосомные aberrации оказывают неблагоприятное влияние на течение болезни. Делеция 11q- затрагивает место расположения гена ATM (ген атаксии — телеангиэктазии), который участвует в контроле цикла деления клетки. Выпадение или уменьшение продукции гена ATM может приводить к возникновению опухоли. Делеция 17p- захватывает экзоны 5-9 короткого плеча хромосомы 17, где расположен ген p53. Делеция 17p- нередко встречается у больных с низкой чувствительностью к алкилирующим препаратам и нуклеозидным аналогам и короткой продолжительностью жизни.

Кроме того, обнаружены молекулярные изменения, вероятно, играющие важную роль в возникновении и течении ХЛЛ. Так, выявлено, что ген p53, (супрессор опухолевого роста), у 10 – 15 % больных ХЛЛ представлен в виде мутантного типа, что ассоциируется с прогрессирующим течением и резистентностью к терапии. У большинства больных ХЛЛ отмечается повышение уровня антиапоптотического гена bcl-2. Выявлена также корреляция между уровнем белка p27, являющегося ингибитором киназы, регулирующей клеточный цикл, и временем удвоения массы опухоли при ХЛЛ.

То обстоятельство, что ХЛЛ крайне редко встречается в ряде стран и регионов, особенно у людей желтой расы, семейная предрасположенность в его развитии, в среднем двукратное преобладание встречаемости данного заболевания среди мужчин, позволили предположить участие в его патогенезе генетических механизмов, в частности – генов главного комплекса гистосовместимости (HLA). В настоящее время накоплено достаточно сведений о генетическом комплексе HLA и о его роли в иммунном ответе, что позволяет считать высказанное предположение теоретически обоснованным и способствующим решению задач в плане прогнозирования течения заболевания и выбора терапевтической тактики. Одним из возможных механизмов ассоциации HLA с заболеваниями является связанный с HLA полиморфизм экспрессии цитокинов. Имеется немало работ, демонстрирующих связь силы иммунного ответа с наличием тех или иных маркеров системы

HLA, что позволяет предположить важность HLA-комплекса в возникновении НХЛ и ХЛЛ. При анализе распределения HLA генов I и II класса у больных ХЛЛ установлены достоверные ассоциации в общей группе со специфичностями В16, DRB1*08 и DRB1*12. При этом среди мужчин достоверно чаще встречались HLA-B15, а среди женщин – В16 и DRB1*08.

Как уже указывалось, одним из важных источников цитокинов, оказывающих воздействие на гемопоэз, являются клетки стромального микроокружения. Стромальные элементы наряду с лимфоидными вовлекаются в процесс развития опухолей лимфоидной ткани, а вырабатываемые ими цитокины обладают способностью в определенных условиях поддерживать рост опухолевых клеток.

Таким образом, существует достаточно много сведений об ассоциациях различных вариантов НХЛ с генами и антигенами системы HLA, однако они носят отнюдь не однозначный характер. Как известно, у больных НХЛ и ХЛЛ имеется функциональная неполноценность иммунокомпетентных клеток, что проявляется в угнетении их способности к продукции ФНО α и ИЛ-1 β . Нарушение функциональной активности лимфоидных клеток при НХЛ подтверждено и выявлением их сниженной способности к бластной трансформации под действием митогена. У пациентов с В-клеточными НХЛ имеются выраженные нарушения продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками периферической крови: синтез ФНО α и ИЛ-1 β значительно угнетен, а синтез ИЛ-6 повышен. Клеточные элементы стромы лимфатических узлов сохраняют способность секретировать гуморальные факторы регуляции лимфопоэза. Прогрессирование заболевания с поражением костного мозга у больных В-клеточными лимфомами сопровождается снижением продукции

ИЛ-6. Одновременно с изменениями пролиферативной активности установлено повышение содержания ФНО α в кондиционных средах культур стромы лимфатических узлов больных неходжкинскими лимфомами, что может свидетельствовать о непосредственном участии ФНО α в патогенезе НХЛ. При изучении продукции ФНО α установлена тенденция к повышению его концентрации в супернатантах культур стромы лимфатических узлов больных неходжкинскими лимфомами. Одновременно с изменениями пролиферативной активности установлено повышение содержания ФНО α в кондиционных средах культур стромы лимфатических узлов больных неходжкинскими лимфомами. ФНО – это целое семейство цитокинов, осуществляющих свои функции через соответствующее семейство клеточных рецепторов. В это семейство входят лимфотоксины α и β , Fas-лиганд, мембранные молекулы CD40 и CD30, Р-75 рецептор нейротрофина, ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд и некоторые другие. Биологические свойства ФНО чрезвычайно разнообразны и зависят от преобладания того или иного цитокина из его семейства. Основными являются: стимуляция продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и самого ФНО, стимуляция процессов адгезии, антителообразования В-клетками, индукция колониеобразующих факторов эндотелиальными клетками и фибробластами, ко-стимуляция Т-клеточной активации и ЕК-клеток. ФНО α влияет на процессы кроветворения, подавляя эритро-, миело- и лимфопоэз. Кроме возможности непосредственно вызывать цитолиз, ФНО усиливает экспрессию на клеточной поверхности антигенов гистосовместимости II класса и опухолеассоциированных антигенов, способствуя тем самым развитию более интенсивного иммунного ответа на опухоль.

