

18. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo.2020-020-02325-1.
19. Thakur V, Ratho RK, Kumar P. [et al.] Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations. *J Clin Med*. 2021;10(3):446. doi: 10.3390/jcm10030446.
20. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020;68(2):251-252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
21. Chan MAG, Teweldemedhin BT, Demigillo JM. [et al.] Palpitations and fatigue post COVID: a harbinger of silent thyroiditis. *J. Endocrine Soc*. 2021;(5):A946–A946.
22. Gong J, Wang DK, Dong H. [et al.] Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x.
23. Pham VH, Gargiulo Isacco C. [et al.] Rapid and sensitive diagnostic procedure for multiple detection of pandemic Coronaviridae family members SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and HCoV: a translational research and cooperation between the Phan Chau Trinh University in Vietnam and University of Bari «Aldo Moro» in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(12):7173-7191. doi: 10.26355/eurrev_202006_21713.
24. Ghaebi M, Tahmasebi S, Jozghorbani M. [et al.] Risk factors for adverse outcomes of COVID-19 patients: Possible basis for diverse responses to the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2021;277:119503. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119503.
25. Lui DTW, Lee CH, Chow WS [et al.] Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):469-477. doi: 10.1111/cen.14476.
26. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):223-33. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.003.
27. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D. [et al.] SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
28. Sorci G, Faivre B, Morand S. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate. *Sci Rep*. 2020;10(1):18909. doi: 10.1038/s41598-020-75848-2.
29. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265. doi: 10.11622/smedj.2020106.
30. Khoo B, Tan T, Clarke SA. [et al.] Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
31. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13. doi: 10.1677/JOE-09-0412.

УДК 616.155.392-036.12-08
© Коллектив авторов, 2023

М.А. Степченко, И.О. Мальцева, А.П. Самсонова, С.Р. Сторублева
УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА
*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Курск*

Острый лейкоз (ОЛ) составляет примерно 2-3% злокачественных опухолей человека, среди гемобластозов он занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость ОЛ составляет в среднем 3-5 случаев на 100000 населения в год. В 75% случаев эта патология диагностируется у взрослого населения, в 25% случаев у детей. Среднее соотношение острых миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6:1. При этом у лиц старше 40 лет статистически чаще диагностируется острый миелоидный лейкоз, а у детей – острый лимфобластный лейкоз. Долгое время острый лейкоз считался неизлечимым, но при своевременном лечении процент выздоровления в настоящее время составляет от 45 до 80%. Этот результат был достигнут благодаря внедрению высокодозной химиотерапии с учетом риска, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и сопутствующего лечения, но, к сожалению, до сих пор существуют значимые различия в эффективности терапии. В данном литературном обзоре по современным подходам к лечению острых лейкозов представлены преимущественно российские исследования.

Ключевые слова: острые лейкозы, лечение острых лейкозов, таргетная терапия, химиотерапия, сопроводительная терапия.

M.A. Stepchenko, I.O. Malceva, A.P. Samsonova, S.R. Storubleva
SUCCESSES IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA

Acute leukemia accounts for approximately 2-3% of human malignant tumors; however, among hemoblastoses it occupies one of the first places in terms of frequency of occurrence. The incidence of acute leukemia averages 3-5 cases per 100000 of the population per year. In 75% of cases the pathology is diagnosed in adults, in 25% of cases in children. The average ratio of acute myeloid to lymphoid leukemia is 6:1. At the same time, persons over 40 years of age are statistically more frequently diagnosed with acute myeloid leukemia, while in children acute lymphoblastic leukemia is observed more often. For a long time, acute leukemia was considered incurable, but with timely treatment the recovery rate now ranges from 45% to 80%. This result has been achieved through the introduction of high-dose risk-based chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation and concomitant treatment, but unfortunately, there are still significant differences in the effectiveness of therapy. This literature review of current approaches to the treatment of acute leukemia presents predominantly Russian studies.

Key words: acute leukemia, acute leukemia treatment, targeted therapy, chemotherapy, adjuvant therapy.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении лейкозов, но, несмотря на существенный прогресс, ученые всего мира занимаются дальнейшим изучением этиопатогенеза, что позволяет разрабатывать наиболее точные методы диагностики и целевой терапии пациентов с острыми лейкозами.

В работах отечественных авторов 2022 г. [13,17], которые посвящены лечению острого лимфолейкоза у детей и взрослых с помощью препаратов аспарагиназы сообщается о том, что данный фермент является частью мультикомпонентных схем химиотерапии. Он повышает возможность выхода в ремиссию, а

также увеличивает показатели выживаемости. Первым препаратом аспарагиназы была нативная L-аспарагиназа из *E.coli*. Возникновение нежелательных побочных эффектов способствовало разработке альтернативных препаратов с меньшим количеством побочных эффектов. К ним относятся эрвиназа из *Erwinia chrysanthemi* и кризантаспаза, пегилированная форма эрвиназы. В настоящее время новые лекарственные формы аспарагиназы могут минимизировать побочные явления и повысить эффективность препарата и тем самым повысить эффективность лечения.

А.В. Баженовым и соавт. (2019 г.) проводилось ретроспективное исследование, в которое были включены больные старше 18 лет с de novo острым миелоидным лейкозом. Пациенты были разделены на группы: первая группа – пациенты, которым потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, вторая группа – пациенты, не нуждающиеся в переводе. Целью данного исследования было проанализировать влияние интенсивного лечения угрожающих жизни осложнений на кратковременные и долгосрочные исходы пациентов с острым миелоидным лейкозом. При исследовании были получены следующие результаты: перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовался 37% больных. Причинами перевода пациентов явились: острая дыхательная недостаточность, септический шок, нарушение мозгового кровообращения [26].

В работе А.В. Шатиловой и соавт. (2023 г.) рассматривается применение гилтеритиниба при остром миелоидном лейкозе с мутацией в гене FLT3. В ходе наблюдений было выявлено значительное снижение бластных клеток в крови пациентов, что позволяет считать терапию гилтеритинибом в монорежиме эффективной и хорошо переносимой с управляемыми побочными эффектами у пациентов с острым миелоидным лейкозом с мутацией в гене FLT3 [5]. Эффективность терапии гилтеритинибом при рецидиве или рефрактерном остром миелоидном лейкозе FLT3 также была доказана С.Н. Бондаренко и соавт. (2022 г.), которые выявили полную ремиссию у 34% и полную ремиссию с неполным восстановлением клеток крови у 32% пациентов [35].

В НИИ гематологии и переливания крови Республики Узбекистан 26 пациентов старше 60 лет с диагнозом острый миелоидный лейкоз проходили лечение в течение пяти лет. И из шести пациентов, получавших лечение по протоколу «5+2», у четверых была достигнута полная ремиссия. Средняя продолжительность

жизни без рецидива составила 25 ± 13 месяцев. Из девяти пациентов, принимавших цитарабин в низких дозировках (10 мг/м дважды в день в течение 28 дней), четыре пациента вошли в полную ремиссию. Средняя продолжительность жизни без рецидива составила 60 ± 48 месяцев. Из 11 больных в возрасте 70 лет и старше, принимавших цитарабин в низкой дозировке на протяжении 28 дней, 6 смогли войти в полную ремиссию. Средняя продолжительность жизни без рецидива составила $13,0 \pm 7,5$ месяца. Таким образом, было продемонстрировано, что возраст пожилых пациентов не является причиной отказа от назначения циторедуктивной терапии [20,28].

Международные клинические исследования I-III фаз продемонстрировали сочетание высокой эффективности и приемлемой гематологической токсичности комбинаций гипометилирующих агентов и венетоклакса в первой линии терапии, а также в терапии резистентных форм и рецидивов острого миелоидного лейкоза в старшей возрастной группе, что способствовало изучению эффективности комбинаций гипометилирующих агентов и венетоклакса в терапии аналогичных групп молодых коморбидных пациентов. Была проведена оценка эффективности комбинации гипометилирующих агентов и венетоклакса с показателями общей выживаемости и выживаемости без рецидивов пациентов с острым миелоидным лейкозом в рутинной практике. Данная комбинация показала хорошую эффективность и достаточно высокие значения общей выживаемости пациентов всех возрастных групп как для первичного острого миелоидного лейкоза, так и для рецидивов и резистентных форм вне зависимости от предшествующей терапии. Учитывая умеренную гематологическую токсичность, а также относительно низкие показатели возникновения инфекционных осложнений на фоне терапии, данная схема может быть широко использована не только у пациентов старшей возрастной группы, но и у молодых пациентов [33].

CAR-T-клеточная терапия с использованием цитотоксических лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами доказала свою эффективность в лечении острого лимфобластного лейкоза, экспрессирующего CD19-антиген. Несмотря на терапевтические преимущества, рецидивы все еще не редкость [7,19].

В исследованиях М.Е. Негановой и соавт. (2020 г.) рассматриваются ингибиторы гистондеацетилаз, препараты, которые оказывают влияние на процесс транскрипции. Ученными представлены несколько молекул раз-

личных классов. Большая часть из этих молекул показывает высокую активность в лабораторных условиях на клеточных линиях острого лейкоза. Таким образом, применение SAHA у больных с периферическими Т-клеточными лимфомами позволило у 5 больных получить частичную ремиссию и у 5 – стабилизацию. У 25 больных рефрактерным острым миелоидным лейкозом исследование I фазы по применению ингибитора гистондеацетилазы MS-275 было не настолько эффективным, поэтому получены лишь незначительные гематологические эффекты [18].

Прогресс, который был достигнут в последние годы по части молекулярных технологий, привёл к выявлению огромного числа различных генетических дефектов у больных с острым миелоидным лейкозом [4]. В настоящее время разрабатываются новые терапевтические подходы, которые включают в себя использование эпигенетических модификаторов, таргетных ингибиторов киназ, ингибиторов Bcl-2 и иммунотерапию [31].

Исследование О.А. Гаврилиной, Е.С. Котовой и соавт. (2019 г.) показывает, что лечение рецидивных и резистентных форм острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза было неэффективным. Но применение неларабина, который является цитостатическим препаратом, позволило повысить эффективность терапии у таких больных и достичь полной ремиссии через 1-2 курса химиотерапии в 60% случаев. В итоге общая выживаемость достигла 18% в течение 5 лет от момента, когда рецидив заболевания был диагностирован [24]. В работе Ю.Р. Давидяна и соавт. (2019 г.) представлены результаты терапии Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза. Эффекты индукционной терапии и терапии после ремиссии в конечном итоге дали положительные результаты. Но несмотря на это отмечалась высокая токсичность и низкая предрасположенность к терапии. Таким образом, был создан новый протокол лечения пациентов с Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом [30].

М.М. Шепетько, И.А. Искров и соавт. (2021 г.) в своей работе рассматривали роль онкогематологической патологии и химиотерапии на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). По итогу были обозначены прогностические факторы смертельного исхода при данной инфекции у пациентов с опухолевыми образованиями кроветворной ткани. К таким факторам относят: возраст более 60 лет, стадию прогрессирования основного заболевания. Стоит отметить, что самый

высокий коэффициент летального исхода был зарегистрирован у больных с острым лейкозом [23]. А.А. Даниленко и соавт. (2021 г.) также изучали новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) у пациентов с онкогематологическими патологиями [6]. А.Т.Н. Александрова и соавт. (2021 г.) рассматривали клинический случай успешного лечения COVID-19 у больного с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, который получал терапию дексаметазоном. Применение данного препарата в краткие сроки позволило стабилизировать показатели периферической крови, уменьшить объем трансфузии [12].

Печальным опытом в лечении острого миелолейкоза является терапия острого промиелоцитарного лейкоза. Перед этим он рассматривался как самая злокачественная форма, так как мог привести к смертельному исходу в течение пары дней с момента диагностики. Однако в своей работе Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко (2019 г.) отметили, что дополнительное использование в химиотерапии трансретиноевой кислоты значительно изменило результаты лечения. Применение трансретиноевой кислоты позволяло за 1–2 недели преодолеть изменения гемостаза, а при адекватной трансфузии снижало летальность с 25 до 10%. Также выросло число полной ремиссии с 62 до 87%, исчезли рефрактерные к химиотерапии эпизоды острого промиелоцитарного лейкоза [21]. В своей работе Е.Р. Ганеева и соавт. (2020 г.) рассматривают современные принципы диагностики и лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), который диагностируется на основании морфологического, цитохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического анализов, иммунофенотипирования образца костного мозга. А новые методы лечения в 80-95% случаев дают возможность достичь максимальных показателей выживаемости пациентов без применения цитостатических препаратов [3].

Изучение эффективности применения блинатумомаба в терапии острого лейкоза показало, что безрецидивная выживаемость больных составила 95% по данным клинических испытаний. Побочные эффекты были зарегистрированы у 99% больных, серьёзные побочные эффекты – у 62%. Среди серьёзных побочных эффектов 19% стали фатальными (сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность, дыхательная недостаточность) [1].

Исследование эффективности использования блинатумомаба в амбулаторных условиях (2020 г.) показало отсутствие существенных побочных эффектов. После курса

терапии у пациента сохранялся МОБ-отрицательный статус. Больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где ему успешно была проведена родственная гаплоидентичная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (донор – сестра) [10]. Повторная алло-ТГСК у больных гемобластомами рассматривается в работе Л.А. Кузьминой и соавт. (2019 г.), где показатель общей выживаемости достиг 38,5%. Таким образом, высокая смертность все также является актуальной проблемой, так как довольно часто повторная алло-ТГСК выполняется как «терапия спасения» [22].

Результаты иммунотерапии с использованием блинатумомаба в сочетании с таргетной терапией представлены в работе А.А. Соловьевой и соавт. (2020 г.). С октября 2015 года по декабрь 2019 года лекарственный препарат блинатумомаб применялся совместно с ингибиторами тирозинкиназы, лечение прошли 24 пациента, 16 из них – женщины, 8 – мужчины с рецидивами/рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Лечение состояло из трех–пяти курсов непрерывной инфузии: применялось противоопухолевое средство направленного действия дазатиниб в дозировке 140 мг/день. Данный препарат подавляет активность химерной тирозинкиназы BCR-ABL. Понатиниб (доза 45 мг/день) обладает высокой аффинностью к нативной BCR-ABL и мутантным формам киназы ABL (T3151); препарат дазатиниб и ATRA получали больные с делецией IKZF1; 1 пациент с FLT3-ITD и 1 пациент с мутацией RAS принимали мультикиназный ингибитор сорафениб в дозе 800 мг/день. Данное противоопухолевое средство является низкомолекулярным мультикиназным ингибитором – 1 пациент получал руксолитиниб 30 мг/день, так как этот препарат является селективным ингибитором JAK-киназ. Все ингибиторы тирозинкиназы назначались последовательно, начиная с первого дня первого курса блинатумомаба; ATRA назначался в течение 4 недель в течение первого курса блинатумомаба и в течение второй недели, начиная со второго курса. Интратекальный метотрексат, дексаметазон и цитарабин вводились на 29-й день полного курса блинатумомаба плюс пять инъекций после ТГСК. Во время первого курса блинатумомаба у всех пациентов отмечалась лихорадочная реакция. Полная ремиссия зафиксирована у 19 пациентов; алло-ТГСК была выполнена у 19 пациентов; ауто-ТГСК

была выполнена у двух пациентов; три случая экстрамедуллярного рецидива и один случай молекулярного рецидива были отмечены после ауто-ТГСК. Было отмечено шесть летальных исходов, четыре из которых были связаны с прогрессированием ОЛЛ и два с инфекционными осложнениями после алло-ТГСК. Учитывая высокую частоту рецидивов в ЦНС, можно сделать вывод о необходимости увеличения интратекальных инъекций [29]. М.Д. Родионова и соавт. (2020 г.) в своей работе рассматривают возможности ингибирования протеинкиназы CDK 8, проводят сравнение с цитарабином. В комбинации с цитарабином ингибитор CDK8 вызывает значительно более выраженную гибель клеток, чем при использовании одного цитарабина. Эти результаты подтверждают перспективность селективного воздействия на CDK8 в терапии острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Отсутствие общерезорбтивной токсичности ингибиторов CDK8 для взрослого организма позволяет считать перспективным их применение в клинике [25]. Однако роль фармакогенетических факторов в развитии побочных реакций метотрексата представлена в работе В.Т. Теймуразовича и соавт. (2021 г.). Несмотря на высокую противоопухолевую активность метотрексата, рекомендуется проведение сопроводительной терапии, целью которой является минимизация побочных эффектов. Однако даже это не позволяет полностью избежать тяжелых токсических повреждения органов и систем [27].

В работе Н.Н. Третьяка и соавт. (2019 г.) была рассмотрена действенность программы FLAG в индукционной терапии у пациентов с ОМЛ. У 72% пациентов достигнута полная ремиссия после курсов химиотерапии FLAG. Пять пациентов с первично-резистентным течением ОМЛ не ответили на проведенную химиотерапию и умерли из-за прогрессирования заболевания. Во время прохождения курса XT FLAG пациенты сообщали об удовлетворительном самочувствии, легком несварении желудка и в некоторых случаях лучшей переносимости по сравнению со схемой лечения «7+3» [34]. В своей работе К.А. Белоусов и соавт. (2020 г.) приводят итоги лечения острого миелобластного лейкоза. В общей группе пациентов программа лечения «7+3» оказалась успешной у 58%. Из 17 пациентов с уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в диапазоне референсных значений ремиссия достигнута в 70,5% случаев, у 53 пациентов с уровнем ЛДГ выше нормы – в 50,9% случаев. У больных в возрасте от 18 до 30 лет частота ре-

миссии составила 81%, от 31 года до 60 лет – 61%. У пожилых пациентов (60 лет и старше) ремиссия была выявлена в 29% случаев [2].

В работе И.Г. Будаевой и соавт. (2021 г.) оценивалась эффективность гемтузумаба озогамидина в комбинации с химиотерапией FLAG/FLAG-Ida у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого миелобластного лейкоза. Данная методика лечения оказалась эффективной, безопасной и вполне переносимой у пациентов с рефрактерным течением. Частота общего ответа, включающего полную ремиссию и неполное восстановление показателей крови и отсутствие морфологического статуса лейкоза наблюдалась в 59,4% случаев [36].

Интерес представляют материалы для исследования выживаемости пациентов с острым лейкозом, предоставленные Андиганским государственным медицинским институтом. Статистические записи госпитализированных пациентов с острым лейкозом, проходивших лечение в период с 2020 по 2022 год, были обработаны и связаны с регистром живых больных ОЛ. Программа «7+3» с этопозидом, основанная на принципе «двухэтапной» индукции, увеличила 10-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с 22 до 35% и вероятность полной ремиссии с 29 до 50% у пациентов с острым миелоидным лейкозом. При остром миелоидном лейкозе снижение дозы даунорубицина с 60 до 45 мг/м² в программе «7+3» не уменьшает долгосрочных результатов: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 28% и 29% соответственно. Острый промиелоцитарный лейкоз требует двухлетней поддерживающей терапии из-за высокой вероятности позднего рецидива, на который приходится 78% всех рецидивов, после индукционной и консолидирующей терапии по программе «7+3» с использованием высоких доз даунорубицина и полностью трансретиноевой кислоты [32].

Интерес представляет результаты диагностики и лечения острого лейкоза у беременных, представленные в работе Троицкой В.В и соавт. (2018 г.). Сравнительный анализ результатов химиотерапии и токсичности по протоколу острого лимфобластного лейкоза 2009 года был проведен у беременных женщин и молодых пациентов с острым лимфолейкозом в целом. Группа сравнения состояла из 127 женщин детородного возраста (16-50 лет, медиана 28 лет), получавших лечение по этому протоколу. Результаты лечения показали, что у беременных женщин с диагнозом острый лимфобластный лейкоз нет дополнительного вли-

яния на показатели полной ремиссии. Кроме того, не было статистически значимых различий в частоте возникновения рефрактерного острого лимфобластного лейкоза. Также не были зарегистрированы ранние материнские смертности [15]. А.Р.М. Рамазанов и соавт. (2021 г.) описали редкий клинический случай успешного лечения острого промиелоцитарного лейкоза, диагностированного у женщины с четвертой беременностью на сроке гестации 15-16 недель (III триместр беременности). Пациентка прошла индукционную терапию для достижения ремиссии костного мозга продолжительностью 28 дней (бластные клетки – 1,60%). На сроке беременности 25 недель проведено кесарево сечение в условиях городского родильного дома в периоде полной ремиссии острого промиелоцитарного лейкоза, после завершения второго курса химиотерапии [14].

Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. (2019 г.) представили результаты исследования, которые показали значимость использования высоких доз цитарабина в лечении острого миелоидного лейкоза. Данный препарат сократил частоту рецидивов в фазе индукции и консолидации. Это достижение не было получено при применении стандартной дозы цитарабина. Преимущества высоких доз цитарабина наиболее зарегистрированы у больных с преобладанием цитогенетического риска. Уменьшение частоты рецидивов в группах пациентов с преобладающим цитогенетическим риском является значительным [8]. Совместное применение мелатонина и цитарабина приводит к снижению количества клеток на 70% и индекса митотической активности на 75%, к снижению экспрессии митохондриальных белков, а также к уменьшению экспрессии потенциалзависимого анионного канала (VDAC1). Об этом свидетельствует работа А.И. Ломовского и соавт. (2020 г.) [16].

В представленном исследовании И.А. Искрова, А.С. Трубкина, И.Ю. Лендина (2022 г.) даны результаты лечения 78 пациентов с впервые выявленным диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Присоединение в схему лечения пациентов с CD20 позитивным ОЛЛ ритуксимаба сделало возможным в группе пациентов высокого риска по экспрессии CD20 получать результаты терапии, сравнимые с группой стандартного риска ОЛЛ. Однако вопрос об алло-ТГСК для эффективной терапии ОЛЛ остается актуальным [9].

В работе Н.С. Мещериной и соавт. (2021 г.) говорится о кардиотоксичности, которая индуцирована противоопухолевой терапией. Клинически значимые повреждения

миокарда, вызванные современными цитостатиками, приводят к значительному снижению не только качества, но и продолжительности жизни больных. Таргетная терапия рака в свою очередь оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на нормальные клетки и считается будущим химиотерапии [11].

Таким образом, в данном обзоре мы попытались представить возможности различных методов современного лечения острых лейкозов. Таргетная и эпигенетическая терапии могут свести к минимуму побочные эффекты лечения, увеличить продолжительность жизни и снизить смертность.

Сведения об авторах статьи:

Степченко Марина Александровна – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: clemenso@yandex.ru.

Мальцева Ирина Олеговна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: irina061099@yandex.ru.

Самсонова Анастасия Павловна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: anastasya.dudnickowa2014@yandex.ru.

Сторублева София Романовна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: lady.storableva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева, А.А. Действие препарата блинатумомаб при лечении острого лимфобластного лейкоза / А.А. Афанасьева // FORCIPЕ. – 2020. – №3. – С. 792.
2. Белоусов, К.А. Результаты лечения острого миелобластного лейкоза в реальной клинической практике / К.А. Белоусов, А.К. Голенков, Е.В. Катаева // Альманах клинической медицины. – 2020. – №41. – С. 66-71.
3. Ганеева, Е.Р. Современные принципы диагностики и лечения острого промиелоцитарного лейкоза / Е.Р. Ганеева, Н.А. Кетов // Europeanjournalofnaturalhistory. – 2020. – №3. – С. 79-85.
4. Генетика острого миелоидного лейкоза / А.А. Бородулина, Н.Д. Тененчук [и др.] // Наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2022. – С. 158-160.
5. Гилтеритиниб – новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А.В. Шатилова [и др.]// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т.16, №1. – С. 69-79.
6. Даниленко, А.А. COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалева // Клиническая онкогематология. – 2021. – №14 (2). – С.220-224.
7. Даниленко, А.А. Современные возможности лечения хронического лимфоцитарного лейкоза / А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалева // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.19, №6. – С. 106-118.
8. Зуховицкая, Е.В. Высокие дозы цитарабина в лечении острого миелобластного лейкоза: системный обзор / Е.В. Зуховицкая, А.Т. Фиясь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – №2. – С. 140-142.
9. Искров, И.А. Моноклональные антитела в лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом / И.А. Искров, А.С. Трубкина, И.Ю. Лендина // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т.8, №2. – С. 122-129.
10. Использование блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе в муниципальном здравоохранении: клиническое наблюдение / В.А. Шуваев, О.В. Ушакова, Э.И. Мулло, Т.В. Толстых, Н.З. Трипутень // Клиническая онкогематология. – 2021. – №14(2). – С.198-203.
11. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике / Н.С. Мещерина [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т.24, №4. – С. 24-33.
12. Клинический случай успешного лечения инфекции COVID-19 в дебюте В-клеточного острого лимфобластного лейкоза / Т.Н. Александрова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – №20(3). – С.151-157.
13. Коркина, Ю.С. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM/ Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев// Российский журнал детской гематологии и онкологии. –2021. –Т.4, №8. – С. 81-89.
14. Лечение впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у беременной женщины / Р.М. Рамазанова, А.К. Косанова [и др.] // Вестник КАЗНМУ. – 2021. – №3. – С.8-12.
15. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 / В.В. Троицкая [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – №4. – С.209-230.
16. Мелатонин усиливает химиотерапевтическое действие цитарабина в клетках HL-60 / А.И. Ломовский [и др.] // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. –2020. – Т.37, №2. – С. 103-109.
17. Механизмы развития побочных эффектов и лекарственной устойчивости к аспарагиназам и пути их преодоления / С.С. Александрова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2022. – Т.68, № 2. – С. 104-116.
18. Механизмы цитотоксического действия ряда циклических гидроксамовых кислот / М.Е. Неганова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, №4. – С. 332-338.
19. Новейшие тенденции в совершенствовании CART-Т-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям/ А.В. Ершов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т.2, №8. – С. 85-95.
20. Особенности лечения острых миелоидных лейкозов у лиц пожилого возраста / Э.Д. Исхаков, С.М. Бахрамов, М.С. Нигматова, У.А. Султанова, Н.Р. Латипова, И.Т. Кодирова // Вестник гематологии. – 2019. – №3. – С.19-21.
21. Паровичникова, Е.Н. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов / Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко// Терапевтический архив. – 2019. – №91 (7). – С. 4-13.
22. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластомами / Л.А. Кузьмина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – №64(1). – С.35-48.
23. Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / М.М. Шепетько [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т.18, №1. – С. 27-34.
24. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы: опыт одного центра / О.А. Гаврилина, Е.С. Котова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т.64, №4. – С. 385-395.
25. Родионова, М.Д. Возможности ингибирования протеинкиназы CDK 8 при остром миелоидном лейкозе: сравнение с цитарабином / М.Д. Родионова, Е.А. Варламова, А.В. Брутер // VII Международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов. – 2020. – С. 534-535.
26. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами / Баженов А.В. [и др.]// Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №7. – С. 14-24.

27. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей / В.Т. Теймуразович [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т.23, №4. – С. 622-627.
28. Современные возможности диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в республике Казахстан / А.А. Клодзинский [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т.15, №1. – С.69-75.
29. Сочетанная иммунотерапия блинатумомабом и таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ в лечении рецидивов и рефрактерных форм острых лимфобластных лейкозов / А.А. Соловьева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – №4. – С.221
30. Терапия Рн-позитивного острого лимфобластного лейкоза. Результаты исследовательской группы RALL / Ю.П. Давидян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т.4, №4. – С. 315-319.
31. Толстых, Т.Н. Новые терапевтические стратегии лечения острого миелоидного лейкоза у взрослых / Т.Н. Толстых // Сборник трудов конференции. – 2023. – С. 13-14.
32. Шамсутдинов, В.А. Новые методы лечения острых лейкозов / В.А. Шамсутдинов, Н.Э. Юлдашева // Экономика и социум. – 2022. – Т.93, №2. – С. 1059-1064.
33. Эффективность комбинации венетолакса и гипометилирующих агентов при лечении пациентов с первичным, рецидивирующим и/или рефрактерным острым миелоидным лейкозом/ Е.В. Усикова [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – №6. – С.64-77.
34. Эффективность лечения острого миелоидного лейкоза с использованием протокола FLAG/ Н. Н. Третьяк, Н. В. Горяинова, Е. А. Киселева, А.И.Коваль, М. Ю. Аношина, О. В. Басова, А. М. Вакульчук, Т. П. Перехрестенко, В. Н. Мнищенко//Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №4. – С.85-87.
35. Эффективность терапии гилтеритинибом при рецидивирующем или рефрактерном остром миелоидном лейкозе FLT3 + у взрослых / С.Н. Бондаренко, Б.И. Аюбова [и др.]// Вестник гематологии. – 2022. – Т.18, № 2. – С. 40-41.
36. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумабозогамицина в комбинации с FLAG/FLAG-IDA или азациитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелоидного лейкоза / И.Г. Будаева [и др.] // Клиническая онкогематология, фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т.14, № 3. – С. 299-307.

REFERENCES

1. Afanas'eva A.A. Deistvie preparata blinatumomab pri lechenii ostrogo limfoblastnogo leikoza (The effect of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia). FORCIPE. 2020;(3):792. (in Russ.)
2. Belousov K.A., Golenkov A.K., Kataeva E.V. The results of acute myeloid leukemia in everyday clinical practice. Almanac of clinical medicine. 2020;(41):66-71. (in Russ.)
3. Ganeeva E.R., Ketov N.A. Contemporary principles of diagnosis and treatment acute promyelocytic leukemia. European journal of natural history. 2020;(3):79-85. (in Russ.)
4. Borodulina A.A., Tenenchuk N.D. [et. al.] Genetika ostrogo mieloidnogo leikoza (Genetics of acute myeloid leukemia). Nauka i obrazovanie: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii. 2022:158-160. (in Russ.)
5. Shatilova A.A. [et. al.] Gilteritinib as a new option for the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemias with FLT3 gene mutation: a literature review and three case reports. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2023;16(1):69-79. (in Russ.)
6. Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Falaleeva N.A. COVID-19 in patients with oncohematological diseases. Clinical oncohematology. 2021;14 (2):220-224. (in Russ.)
7. Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Falaleeva N.A. Modern approaches to treatment of chronic lymphocytic leukemia. Siberian journal of oncology. 2020;19(6):106-118. (in Russ.)
8. Zukhovitskaya E.V., Fiyas A.T. High- dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: a systematic review. Journal of Grodno State Medical University. 2019;(2):140-142. (in Russ.)
9. Iskrov I.A., Trubkina A.S., Lendina I. Monoclonal antibodies in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. 2022;8(2):122-129. (in Russ.)
10. Shuvaev V.A., Ushakova O.V. [et. al.] Use of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia in municipal healthcare: a case report. Clinical oncohematology. 2021;14(2):198–203. (in Russ.)
11. Meshcherina N.S. [et. al.] Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs: mechanisms, diagnostic and preventive approaches. Man and his health. 2021;24(4):24-33. (in Russ.)
12. Aleksandrova T.N.[et. al.] Clinical case of successful treatment of COVID-19 infection manifested with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Siberian journal of oncology. 2021;20(3):151-157. (in Russ.)
13. Korkina Y.S., Valiev T.T. Asparaginase drug: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM protocols. Russian journal of pediatric hematology and oncology. 2021;4(8):81-89. (in Russ.)
14. Ramazanova R.M., Kosanova A.K. [et. al.] Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman. KAZNMU Bulletin. 2021;(3):8-12. (in Russ.)
15. Troitskaya V.V. [et. al.] Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy according to the all-2009 protocol. Hematology and transfusiology. 2018;(4):209-230. (in Russ.)
16. Lomovskii A.I. [et al.] Melatonin Strengthens a Chemotherapeutic Effect of Cytarabine in HL-60 Cells. Biologicheskie membrany: Zhurnal membranoi i kletchnoi biologii. 2020;37(2):103-109. (in Russ.)
17. Aleksandrova S.S. [et. al.] Mechanisms of development of side effects and drug resistance to asparaginase and ways to overcome them. Biomedical chemistry. 2022;68(2):104-116. (in Russ.)
18. Neganova M.E. [et. al.] Mechanisms of the cytotoxic action of novel cyclic hydroxamic acids. Biomedical chemistry. 2020;66(4):332-338. (in Russ.)
19. Ershov A.V. [et al.] The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;2(8):85-95. (in Russ.)
20. Iskhakov E.D., Bakhramov S.M. [et. al.] Specific features of acute myeloid leukemia treatment in old age patients. Bulletin of hematology. 2019;(3):19-21. (in Russ.)
21. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Russian multicenter clinical trials in acute leukemias. The therapeutic archive. 2019;91 (7):4-13. (in Russ.)
22. Kuzmina L.A., Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Drovok M.Y., Vasilyeva V.A., Popova N.N., Savchenko V.G. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Russian journal of hematology and transfusiology. 2019;64(1):35-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-35-48>
23. Kuzmina L.A. [et. al.] Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Hematology and transfusiology. 2021;18(1):27-34. (in Russ.)
24. Gavrilina O.A., Kotova E.S., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Baskaeva G.A., Zarubina K.I., Fidarova Z.T., Kuzmina L.A., Dvirnyk V.N., Obukhova T.N., Savchenko V.G. Nelarabine treatment in adult patients with refractory/ relapsed t-cell acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: experience of a single centre. Russian journal of hematology and transfusiology. 2019;64(4):382-395. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395>
25. Rodionova M.D., Varlamova E.A., Bruter A.V. Vozможности inhibirovaniya proteinkinazy CDK 8 pri ostrom mieloidnom leikoze: sravnenie s tsitarabinom (Possibilities of inhibition of CDK 8 protein kinase in acute myeloid leukemia: comparison with cytarabine). VII Mezhdunarodnaya konferentsiya molodykh uchenykh: biofizikov, biotekhnologov, molekulyarnykh biologov i virusologov. 2020:534-535. (in Russ.)

26. Bazhenov A.V. [et. al.] Role of the intensive care in treatment of patients with acute myeloid leukemia. The therapeutic archive. 2019;91(7):14-24. (in Russ.)
27. Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, Petrova AA, Belysheva TS, Nasedkina TV. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):622-627. (in Russ.) doi: 10.26442/18151434.2021.4.201127
28. Klodzinskii A.A. [et. al.] Current state of diagnosis and treatment of acute myeloid leukemias in adult patients in the republic of Kazakhstan. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2022;15(1):69-75. (in Russ.)
29. Solov'eva A.A. [et al.] Sochetannaya immunoterapiya blinatumomabom i targetnaya terapiya ingibitorami tirozinkinaz v lechenii retsidivov i refrakternykh form ostrykh limfoblastnykh leikozov (Combined immunotherapy with blinatumomab and targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of relapses and refractory forms of acute lymphoblastic leukemia). Russian journal of hematology and transfusiology. 2020;(4):221. (in Russ.)
30. Davidyan Y.R. [et. al.] Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: results of the rall study group protocol. Clinical oncohematology. 2019;4(4):315-319. (in Russ.)
31. Tolstykh T.N. Novye terapevticheskie strategii lecheniya ostrogo mieloidnogo leikoza u vzroslykh (New therapeutic strategies for the treatment of acute myeloid leukemia in adults). Sbornik trudov konferentsii. 2023:13-14. (in Russ.)
32. Shamsutdinov V.A., Yuldasheva N.E. New methods of treatment of acute leukemia. Economy and society. 2022;93(2):1059-1064. (in Russ.)
33. Usikova E.V., Kaplanov K.D., Vorob'ev V.I., Lobanova T.I., Ul'yanova M.A., Kisilichina D.G., Kobzev Yu.N., Shikhbabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in the treatment of patients with primary, relapsed and/or refractory acute myeloid leukemia. Bulletin of the Medical Institute «Reaviz» (Rehabilitation, Doctor And Health). 2022;12(6):64-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.5>
34. Tretyak N. N., Goryainova N. V. [et. al.] Flag protocol-based cure rate of acute myeloid leukemia. Health and environmental issues. 2019;(4):85-87. (in Russ.)
35. Bondarenko S.N., Ayubova B.I. [et al.] Effektivnost' terapii gilteritinibom pri retsidiviruyushchem ili refrakternom ostrom mieloidnom leikoze FLT3 + u vzroslykh (The effectiveness of gilteritinib therapy in relapsing or refractory acute myeloid leukemia FLT3 + in adults). The Bulletin of Hematology. 2022;18(2):40-41. (in Russ.)
36. Budaeva I.G., Zaitsev D.V., Shatilova A.A., [et al.] Efficacy, safety and tolerability of gemtuzumab ozogamycin in combination with FLAG/FLAG-Ida or azacitidine in relapses and refractory course of acute myeloblastic leukemia. Clinical oncohematology. 2021;14(3):299-307. (in Russ.) doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-299-307

УДК 611.216.2:572.7

© Коллектив авторов, 2023

Д.А. Соколов¹, А.К. Наговицин¹, Е.В. Белов¹, А.Г. Кварацхелия¹, Н.А. Насонова¹,
А.С. Пылева¹, А.А. Бахмет², А.В. Тверская³, М.А. Кузнецова⁴, С.В. Гулимов⁵

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЛОБНЫХ ПАЗУХ: ТИПОЛОГИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва

³ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород

⁴Московский финансово-промышленный университет «Синергия», г. Москва

⁵БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж

Лобные пазухи являются высоко изменчивыми структурами человеческого организма. Несмотря на длительную историю описания и изучения, на сегодняшний день остается множество вопросов, связанных с особенностями их строения и биологической роли в организме. Строение лобных пазух определяется совокупностью внутренних и внешних факторов, вследствие чего их морфология строго индивидуальна для каждого человека. Современные методы визуализации позволяют детально оценивать структуру лобных пазух, что находит широкое применение в практической деятельности. В данной статье освещаются вопросы, связанные с развитием, формой, особенностями сообщений лобных пазух и с их индивидуальной изменчивостью. Уникальность морфологии лобных пазух позволяет использовать их в таких разделах науки, как судебная медицина и антропология, с целью идентификации личности. Течение ряда заболеваний может модифицироваться в зависимости от морфологических особенностей лобных пазух. На сегодняшний день остается актуальной проблема обеспечения оперативного доступа к лобным пазухам в ходе ринохирургического вмешательства вследствие высокой изменчивости и труднодоступности. Таким образом, для планирования современных миниинвазивных и микрохирургических методов лечения необходимо знание индивидуальных особенностей строения лобных пазух.

Ключевые слова: вариантная анатомия, лобные пазухи, крианиометрия.

D.A. Sokolov, A.K. Nagovitsin, E.V. Belov, A.G. Kvaratskheliya, N.A. Nasonova,
A.S. Pyleva, A.A. Bakhmet, A.V. Tverskaya, M.A. Kuznetsova, S.V. Gulimov

MORPHOLOGICAL VARIABILITY OF THE FRONTAL SINUSES: TYPOLOGY AND FUNCTIONAL ASPECTS

The frontal sinuses are highly variable structures of the human body. Despite the long history of description and study, today there are still many questions related to the features of their structure and biological role in the organism. The structure of frontal sinuses is determined by a combination of internal and external factors, as a result of which the morphology of the frontal sinuses is strictly individual for every person. Modern imaging methods allow a detailed assessment of the structure of the sinuses, which is widely used in practice. The article highlights issues related to the development, shape, features of communications of the frontal si-