



наблюдалось более выражено снижение массы тела, что, по-видимому, связано комплексом дополнительных сопутствующих факторов (нормализация сна, циркадной выработки соматотропного гормона, повышение уровня физической активности и др.), требующих отдельного изучения.

Литература:

1. Горбунова, М.В. Динамика артериального давления и сосудистой жёсткости в зависимости от длительности ночных сеансов СРАР – терапии у пациентов с тяжёлым течением обструктивного апноэ сна / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева, А.Г. Малявин // Архив внутренней медицины. – 2019. – №4. – С.280-289.
2. Горбунова, М.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна / М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин // Лечебное дело. – 2019. – №1. – С.20-29.
3. Кучмин, А.Н. Динамика артериального давления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне / А.Н. Кучмин, А.Н. Куликов, [и др.] // Вестник Военно-медицинской академии. – 2016. – №56(4). – С.87-90.
4. Галактионов, Д.А. СРАР-терапия – фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне / Д.А. Галактионов, А.А. Казаченко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – №4. – С.313-324.
5. Thunström, E. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea / E. Thunström, K. Manhem, A. Rosengren [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – №193. – P.310-320.
6. Chirinos, J.A. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea / J.A. Chirinos, I. Gurubhagavatula, K. Teff [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – P.2265-2275.

Жоголев Д.К.¹ (5390-7779), Елыкомов И.В.² (9119-1418), Поляков А.С.¹ (2700-2420)

ЭМПЭГФИЛГРАСТИМ: ПРИМЕНЕНИЕ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Барнаул»

Резюме. Экстимия (эмпэгфилграстим) – первый оригинальный отечественный препарат из группы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов для профилактики и лечения фебрильной нейтропении – опасного инфекционного осложнения, ассоциированного с гематологической токсичностью химиотерапии онкологических заболеваний. Являясь пегилированной формой филграстима, эмпэгфилграстим обладает более выраженным терапевтическим эффектом, а также имеет увеличенный период полувыведения. В течение последних нескольких лет препарат уверенно входит в клиническую практику российских онкологов, однако публикации на тему опыта его применения в области онкогематологии пока отсутствуют. В данной статье представлены результаты ретроспективного сравнения двух групп пациентов, получавших химиотерапию по поводу опухолей системы крови. Пациенты из исследуемой группы в качестве профилактики и лечения нейтропении получали эмпэгфилграстим, а из контрольной – филграстим. Результаты показали, что в среднем применение эмпэгфилграстима позволило сократить период восстановления абсолютного числа нейтрофилов на 3 суток, а период нейтропении 4 степени (агранулоцитоз) на 3,8 суток при проведении интенсивных и высокодозных курсов химиотерапии. Также, использование эмпэгфилграстима позволило провести у пациентов с высоким и крайне высоким рисками развития фебрильной нейтропении на 10,3% больше запланированных курсов в установленные сроки без снижения дозоинтенсивности химиотерапии.

Ключевые слова: химиотерапия, эмпэгфилграстим, Экстимия, филграстим, сопроводительная терапия, фебрильная нейтропения, онкология, онкогематология.

Zhogolev D.K.¹ (5390-7779), Elykomov I.V.² (9119-1418), Polyakov A.S.¹ (2700-2420)

EMPEGFILGRASTIM: APPLICATION IN ONCOHEMATOLOGY

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

² Barnaul Regional Clinical Hospital Hematology department

Abstract. Extimia (empegfilgrastim) is the first original Russian drug from the group of granulocyte colony-stimulating factors for the prevention and treatment of febrile neutropenia, a dangerous infectious complication associated with the hematological toxicity of cancer chemotherapy. Being a pegylated form of filgrastim, empegfilgrastim has a more pronounced therapeutic effect, and also has an increased half-life. Over the past few years, the drug has confidently entered the clinical practice of Russian oncologists, however, there are no publications on the experience of its use in the field of oncohematology. This article presents the results of a retrospective comparison of two groups of patients who received chemotherapy for blood system tumors. Patients from the first group received empegfilgrastim as prevention and treatment of neutropenia, patients from the second group received filgrastim. The results showed that, on average, the use of empegfilgrastim reduced the recovery period of the absolute number of neutrophils by 3 days, and the period of 4th grade neutropenia (agranulocytosis) by 3,8 days during intensive and high-dose chemotherapy courses. Also, the use of empegfilgrastim allowed patients with high and extremely high risks of developing febrile neutropenia to receive 10,3% more planned chemotherapy courses on time without reducing the dose rate of chemotherapy.

Keywords: chemotherapy, empegfilgrastim, Extimia, filgrastim, supportive care, febrile neutropenia, oncology, oncohematology.

Введение. Фебрильная нейтропения (ФН) является одним из самых грозных осложнений у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию (ХТ). Критериями диагноза ФН является сочетание фебрильной лихорадки (однократный подъём температуры $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более часа при измерении во рту, или $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ или $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ при измерении в аксиллярной области) и нейтропении (4 степени – при абсолютном числе нейтрофилов – $\text{АЧН} \leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$; или 3 степени – при $\text{АЧН} \leq 1 \times 10^9/\text{л}$ и прогнозируемым прогрессированием до 4 степени в течение следующих 48 часов) [2, 4, 7]. Частота ФН достигает 20-30% от всех осложнений химиотерапии [7]. Средняя частота нейтропении 3-4 степени при ХТ в онкологии в среднем составляет 30-40%, при высокодозной терапии – до 80% и более [9], а её средняя длительность составляет 6-8 дней [7]. При нейтропении 4-й степени общий риск инфекционных осложнений превышает 50% [1]. До 80% лихорадки на фоне нейтропении протекает без классических симптомов очаговых инфекций, и единственным критерием активности микроорганизмов является повышение температуры тела. По данным ВОЗ, ряд режимов стандартной ХТ сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть) [4]. Таким образом, специальное выделение ФН, прежде всего в качестве этапного диагноза до возможного выявления очага инфекции, обусловлено жизнеугрожающим характером этого осложнения для иммунокомпрометированных больных и необходимостью немедленного назначения интенсивной противомикробной терапии.



Степень риска ФН у отдельно взятого пациента зависит в первую очередь от миелосупрессивного потенциала назначенной схемы ХТ [5]. Также к факторам риска относят возраст ≥ 65 лет, степень прогрессии заболевания, мукозит, низкий индекс массы тела, общесоматический статус ECOG-WHO и характерный для онкогематологических больных коморбидный фон в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы и сочетания прочих сопутствующих патологий [3, 8]. Наиболее точно стратификацию риска можно провести по модели Talcott (по статусу опухоли и пациента), индексам MASCC и CISNE (по коморбидности) [7, 11, 13].

Длительное время в профилактике инфекционных осложнений ХТ, обусловленных нейтропенией, центральное место занимали антибактериальные, антимикотические и противовирусные препараты. Однако противомикробная профилактика, будучи эффективным методом снижения риска и тяжести инфекционных осложнений, приводит к повышению общей токсичности лекарственной терапии, усугублению проблем полирезистентности и ухудшению эпидемиологической ситуации в клинических отделениях [10].

На современном этапе первичная, вторичная профилактика и патогенетическая терапия глубокой нейтропении после цитостатической ХТ осуществляется путём назначения миелоцитокинов – белков, специфически стимулирующих клетки-предшественники гемопоэза миелоидной направленности и ускоряющих продукцию нормальных нейтрофилов. Применение этих белков (гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального факторов роста (ГМ-КСФ)) стало широко использоваться при лечении цитостатиками с начала 1990-х годов, после появления их рекомбинантных форм. Клинические исследования подтвердили тот факт, что миелоцитокины являются наиболее эффективным и безопасным методом снижения длительности и глубины нейтропении после ХТ [6]. Более того, назначение препаратов Г-КСФ позволило увеличить дозоинтенсивность терапии, а также сократить межкурсовые периоды, открыв возможности к повышению эффективности и улучшению результатов противоопухолевой ХТ [7, 12].

Первыми препаратами данной группы, внедрёнными в клиническую практику, стали филграстим (негликозилированный Г-КСФ) и ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Их назначение с целью профилактики предусматривало ежедневное подкожное введение от момента окончания ХТ (как правило, через 24 часа после введения цитостатиков) до восстановления уровня нейтрофилов после прохождения точки минимального уровня АЧН. Потребность в ежедневном введении обусловлена быстрым выведением Г-КСФ почками. В дальнейшем была разработана новая форма Г-КСФ, в которой филграстим конъюгирован с полиэтиленгликолем (ПЭГ) – пэгфилграстим. Его преимущество состоит в том, что он обладает гораздо меньшим почечным клиренсом, что позволяет ему дольше циркулировать в крови. Клиренс пэгфилграстима осуществляется при связывании его с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: при нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое действие, однако по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает [2].

В 2016 году Министерство здравоохранения Российской Федерации зарегистрировало первый оригинальный отечественный препарат для лечения ФН, разработанный биотехнологической компанией Биокад. В его основу легла молекула с инновационной структурой – эмпэгфилграстим. Главные его отличия от других зарегистрированных препаратов пегилированного филграстима в ещё более длительной циркуляции препарата в крови и его более выраженном терапевтическом эффекте. Данные преимущества достигаются за счёт присоединения к филграстиму молекулы полиэтиленгликоля с массой 30 кДа, в то время как другие препараты пегилированного филграстима имеют меньшую молекулярную массу.

Учитывая относительную новизну препарата, литературные данные по его применению в онкологии представлены в небольшом количестве. А данных по исследованию его применения в онкогематологии ни в отечественных, ни в зарубежных публикациях пока нет.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения эмпэгфилграстима для профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих химиотерапию в онкогематологическом стационаре в сравнении с филграстимом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов применения Г-КСФ у онкогематологических больных в двух центрах: гематологическом отделении клиники кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и гематологическом отделении Краевой клинической больницы г. Барнаул. Изучали и анализировали следующие параметры: продолжительность и частота ФН, частота развития тяжёлых инфекций, время от наименьшего АЧН до АЧН $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ на фоне программной ХТ, частота назначения антибиотиков, процент циклов ХТ, отложенных вследствие нейтропении.

В исследуемой группе ($n = 31$) эмпэгфилграстим назначался однократно подкожно в стандартной дозе 7,5 мг/мл. Только меньшему числу пациентов (10/31) препарат был введен в целях первичной профилактики ФН (24-48 часов после завершения курса ХТ). В большинстве случаев (19/31) препарат использовался в качестве вторичной профилактики (уже на фоне развившейся ФН), в среднем через 5



суток (2-40) после завершения курса ХТ, у 8 пациентов - двукратно, в связи с неконтролируемыми нейтропенией и инфекцией.

В контрольной группе (n = 20) в качестве профилактики фебрильной нейтропении применялся филграстим в дозировках 300-480 мкг. В среднем препарат вводился 3,7 раз (1-15) во временном диапазоне от 3 суток до начала до 23 суток после.

Характеристики исследуемой и контрольной групп пациентов представлены в таблице 1. Профиль гематологических заболеваний у исследуемых пациентов отдельно представлен в таблице 2.

Таблица 1

Характеристики исследуемой и контрольной групп пациентов

Группа	Исследуемая	Контрольная
Препарат	Эмпэгфилграстим	Филграстим
Количество пациентов	31	20
Пол	Мужской – 15 (48,4%), женский – 16 (51,6%)	Мужской – 10 (50%), жен- ский – 10 (50%)
Средний возраст	60 лет (34-71 лет)	58 лет (38-72 лет)
Средняя длительность госпитализации	27 дней (8-67 дней)	26 дней (7-70)
Первичных пациентов	9	5
Рефрактерных/рецидивных	22	15
Эпизодов ФН в анамнезе в среднем	2 (0-14)	2 (0-15)
Линий химиотерапевтического лечения	1-6	1-5
Курсов ПХТ в среднем	12 (1-44)	10 (1-40)
Текущие курсы высокодозной/эскалированной ПХТ	10 пациентов	6 пациентов
Получали схему ХТ с крайне высоким риском ФН	9 (29%)	6 (30%)
Получали схему ХТ с высоким риском ФН	22 (71%)	14 (70%)
Имели факторы риска ФН	28 (90%)	17 (90%)
Имели ФН в анамнезе	26 (83%)	16 (80%)
Возраст ≥65 лет	5 (16%)	2 (10%)

Таблица 2

Гематологический профиль исследуемой и контрольной групп пациентов

Группа	Исследуемая	Контрольная
Характеристика	Количество и доля пациентов	
Лимфома Ходжкина	3 (10%)	1 (5%)
Лимфома маргинальной зоны узла	1 (3%)	2 (10%)
Лимфома клеток зоны мантии	4 (13%)	3 (15%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	5 (16%)	2 (10%)
Макроглобулинемия Вальденстрема	1 (3%)	0 (0%)
Множественная миелома	7 (22,5%)	6 (30%)
Хронический лимфолейкоз	7 (22,5%)	6 (30%)
Миелопролиферативные новообразования	3 (10%)	0 (0%)

Результаты. Сравнение полученных данных по исследуемой и контрольной группам представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сопоставление данных исследуемой и контрольной групп

Показатели гематологической токсичности	Эмпэгфилграстим	Филграстим
Продолжительность нейтропении 4 ст. после 1-го цикла ХТ	От 1 до 3 суток (2 суток)	Не наблюдалось
Продолжительность нейтропении 4 ст. со 2-го и последующих циклов ХТ	От 2 до 14 суток (5,2 суток)	От 4 до 23 суток (9 суток)
Частота тяжёлой нейтропении (3-4 ст.)	23 человека (74%)	16 человек (80%)
Частота ФН	21 человек (67%)	15 человек (75%)
Частота развития тяжёлых инфекций	9 человек (29%)	6 человек (30%)
Время от наименьшего АЧН до АЧН $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении цикла ХТ	До 7 суток	До 10 суток
Частота назначения антибиотиков	24 человек (77%)	16 человек (80%)
Процент циклов ХТ, отложенных вследствие нейтропении	3 человека (9,7%)	4 человека (20%)



Выводы:

1. Выявлены различия в подходах к применению Г-КСФ в онкологии и онкогематологии: более частое использование Г-КСФ онкогематологами в качестве вторичной, а не первичной профилактики ФН.
2. Применение эмпагфилграстима в целях первичной и вторичной профилактики ФН в среднем сокращает периоды восстановления АЧН на 3 суток, а нейтропении 4 степени на 3,8 суток в сравнении с филграстимом ($p < 0,05$).
3. При применении эмпагфилграстима в запланированные сроки и без редукции доз было проведено на 10,3% курсов ХТ больше, чем при применении филграстима ($p < 0,05$).
4. Внедрение в практику онкогематологических стационаров новых форм Г-КСФ может способствовать улучшению результатов лечения опухолей системы крови.

Литература:

1. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2015. – 686 с.
2. Птушкин, В.В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия / В.В. Птушкин [и др.] // Онкогематология. – 2015. – №2. – С.37-45.
3. Семелёв, В.Н. Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет / В.Н. Семелёв [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2019. – №1. – С.66-74.
4. Сакаева, Д.Д. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных / Д.Д. Сакаева [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – №7. – С.486-495.
5. Aapro, M.S. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors / M.S. Aapro [et al.] // European journal of cancer. – 2011. – №1. – P.8-32.
6. Crawford, J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer / J. Crawford [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1991. – №325. – P.167-170.
7. Klastersky, J. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Klastersky [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – №5. – P.111-118.
8. Lyman, G.H. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review / G.H. Lyman [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2014. – №3. – P.190-199.
9. Mayordomo, J.I. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain / J.I. Mayordomo [et al.] // Current medical research and opinion. – 2009. – №10. – P.2533-2542.
10. Moghnieh, R. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis / R. Moghnieh [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2015. – №5. – P.11.
11. Paesmans, M. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments / M. Paesmans [et al.] // Hospital Chronicles. – 2007. – №2. – P.66-73.
12. Smith, T.J. 2015 Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update / T.J. Smith [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – №28. – P.3199-3212.
13. Taplitz, R. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / R. Taplitz [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – №14. – P.1443-1453.

Зеликова А.А.¹(8770-2753), Певень О.С.¹(6444-1954), Пятибрат Е.Д.¹

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА А-АДДУКТИН (ADD1), АССОЦИИРОВАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Резюме. Современные подходы к лекарственной терапии должны опираться не только на эффективность, но и на всестороннюю оценку безопасности лекарственных препаратов. Фармакогенетическое тестирование позволяет определять эффективность и безопасность терапии, выбирать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что приводит к уменьшению количества лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения. В настоящее время достижения в клинической генетике связывают с выделением аллелей (вариантов) различных генов, оценкой их частоты и обнаружением связей определенных аллелей с фенотипическими проявлениями, с попыткой выявления прогностических признаков. На основании комплексного фармакогенетического анализа возможно выявление значимых генетических критериев в прогнозировании течения и эффективности лечения артериальной гипертензии. В исследование включены 40 пациентов с артериальной гипертензией. Выполнено фармакогенетическое тестирование с изучением полиморфизмов гена а-аддуктин. По итогу которого удалось получить результаты: «нормальные» аллели гена а-аддуктин G/G были обнаружены у большинства исследуемых (29 пациентов из 40), в то время как аллель «риска» гена а-аддуктин G/T и аллель «риска» T/T – у 11 исследуемых пациентов, при чем частота встречаемости аллеля G/T больше аллеля T/T в 4 раза. Определение генетических маркеров в кардиологии подвергается интенсивному изучению и исследованию с целью выявления генетического риска. Таким образом, на основании результатов генетического тестирования можно не только оценить прогноз заболевания, но и рационально подобрать лекарственную терапию, что способствует предупреждению развития тяжелых осложнений.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фармакогенетический анализ, генотипирование, прогнозирование, а-аддуктин, (Na⁺, K⁺)-АТФаза.

Zelikova A.A.¹, Peven O.S.¹, Pyatibrat E.D.¹

POLYMORPHIC α-ADDUCTIN(ADD1) GENE OPTIONS ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense , St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. Modern approaches to drug therapy should be based not only on effectiveness, but also on a comprehensive assessment of the safety of drugs. Pharmacogenetic testing allows to define efficiency and safety of therapy, to choose the most effective medicine as prime therapeutic means that leads to reduction of quantity of the medical products necessary for adequate treatment. At present, advances in clinical genetics are associated with the isolation of alleles (variants) of various genes, the assessment of their frequency and the detection of associations of certain alleles with phenotypic manifestations, with an attempt to identify prognostic signs. On the basis of complex pharmacogenetic analysis is possible to identify significant of genetic markers in the prediction of the flow and effectiveness of pharmacotherapy of arterial hypertension. The study involved 40 of patients with arterial hypertension. Performed pharmacogenetic testing with the