

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

# ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ДАРАТУМУМАБ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, Н.А. Купрышина<sup>3</sup>,  
А.Г. Жуков<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Изучение особенностей молекулярного патогенеза множественной миеломы способствовало разработке и внедрению в клиническую практику противоопухолевых агентов с новыми механизмами действия и их комбинаций. Применение анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба в составе триплетов на более раннем этапе, согласно результатам ряда проведенных исследований, приводит к глубокому и продолжительному противоопухолевому ответу, достижению МОБ-негативного статуса и, как следствие, увеличению выживаемости и улучшению прогноза во всех подгруппах больных. Высокая эффективность лекарственной формы препарата даратумумаб для подкожного введения, сопоставимая с эффективностью внутривенной формы, наряду с благоприятным профилем безопасности, небольшими продолжительностью введения и частотой развития инфузионных реакций улучшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и сокращают затраты ресурсов здравоохранения.

Представлено клиническое наблюдение пациента 60 лет с впервые диагностированной множественной миеломой, которому ранее было проведено лечение по поводу другого лимфопролиферативного заболевания, включившее аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, с достижением полной и продолжительной ремиссии. После 9 внутривенных инфузий даратумумаба (в рекомендованной дозе – 16 мг/кг) в составе режима D-Rd и оценки достигнутого противоопухолевого эффекта, учитывая социально активный образ жизни пациента, была проведена замена лекарственной формы даратумумаба для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения в фиксированной дозе 1800 мг. Отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа наряду с управляемым профилем безопасности и отсутствием значимых нежелательных явлений, что позволило соблюдать межкурсовые интервалы и улучшить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** впервые диагностированная множественная миелома, лекарственная форма препарата даратумумаб для подкожного введения, частичная ремиссия, качество жизни

**Для цитирования:** Зейналова П.А., Тимофеева О.Л., Рябухина Ю.Е. и др. Применение лекарственной формы препарата даратумумаб для подкожного введения в терапии множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(4):16–27. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

## USE OF DARATUMUMAB DRUG FORMULATION FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN MULTIPLE MYELOMA THERAPY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>, N.A. Kupryshina<sup>3</sup>, A.G. Zhukov<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

*Study of the molecular pathogenesis of multiple myeloma led to development and introduction of antitumor agents with new mechanisms of action and their combinations into clinical practice. According to several trials, use of anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab as part of triplet therapies at an early stage leads to deep and long-term antitumor response, achievement of MRD-negative status, and, as a result, increased survival and improved prognosis in all patient subgroups. High effectiveness of daratumumab subcutaneous formulation close to intravenous formulation has favorable safety profile, short administration time and low rate of infusion reactions which improves patients' quality of life, affects their treatment compliance, and decreases healthcare costs.*

*We present a clinical observation of a 60-year-old patient with newly diagnosed multiple myeloma who previously underwent treatment for another lymphoproliferative disorder which included autologous hematopoietic stem cell transplantation leading to complete and long-term remission. After 9 intravenous daratumumab infusions (with recommended dose of 16 mg/kg) in accordance to the D-Rd regimen, evaluation of antitumor effect and consideration of socially active lifestyle of the patient, daratumumab formulation for intravenous administration was replaced with subcutaneous formulation of fixed dose 1800 mg. Further deepening of the antitumor response was observed along with manageable safety profile and absence of significant adverse events which allowed to maintain intercourse intervals and improve the patient's quality of life.*

**Key words:** newly diagnosed multiple myeloma, subcutaneous formulation of daratumumab, partial remission, quality of life

**Fot citation:** Zeynalova P.A., Timofeeva O.L., Ryabukhina Yu.E. Use of daratumumab drug formulation for subcutaneous administration in multiple myeloma therapy: Literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(4):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1], а особенности молекулярного патогенеза обуславливают вариабельность клинического течения [2].

В зависимости от ряда факторов пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ВДММ) распределяют на кандидатов для последующего проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и тех, кому данные режимы терапии не показаны. В лечении ВДММ, при рецидиве или рефрактерном течении множественной миеломы (РРММ) применяются ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды [3–5].

Благодаря дальнейшему изучению молекулярно-биологических особенностей множественной миеломы стало возможным рассматривать гликопротеин CD38, высоко экспрессируемый опухолевыми плазматическими клетками, как оптимальную мишень для иммунотерапевтического воздействия. Было установлено, что CD38 играет большую роль в иммуномодулирующем пути и обладает ферментативной активностью, участвуя в цикле аденозиндифосфатрибозы и выработке аденозина, оказывающего иммуносупрессивное действие [6, 7].

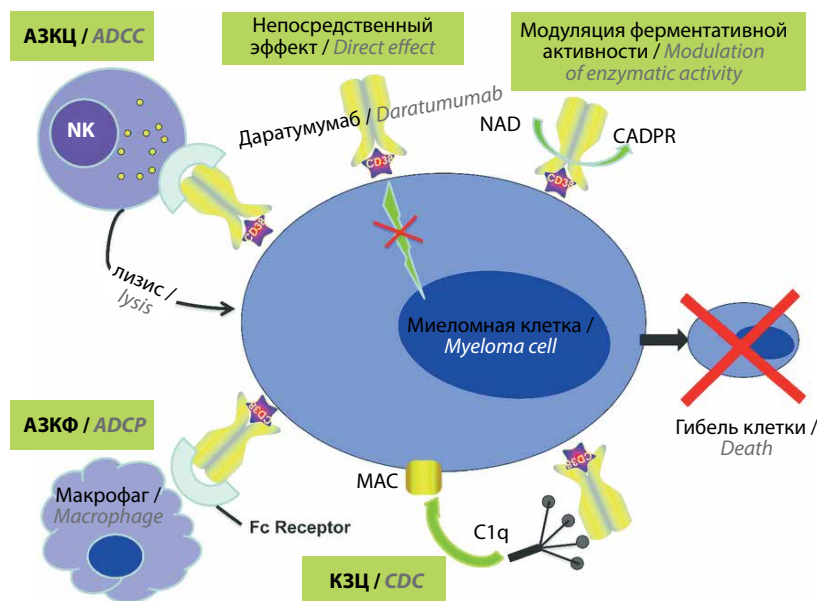
Даратумумаб – первое полностью гуманизированное антитело IgG1k, которое, связываясь с CD38, вызывает индукцию лизиса опухолевых плазматических клеток посредством нескольких эффекторных механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности

и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Установлено, что при совместном применении даратумумаба с леналидомидом наблюдается усиление опосредованной даратумумабом антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет активации эффекторных клеток (NK-клеток) леналидомидом. Даратумумаб вызывает индукцию апоптоза опухолевых плазматических клеток путем Fc-опосредованного перекрестного связывания. Влияние даратумумаба на модуляцию ферментативной активности CD38 и участие в каскаде аденозиндифосфатрибозы проявляется в усилении активности гидролазы, в результате чего повышается уровень никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>), снижаются концентрация циклической аденозиндифосфатрибозы и мобилизация Ca<sup>2+</sup>, а в итоге уменьшается передача сигналов и индуцируется гибель опухолевых плазматических клеток. В настоящее время продолжается дальнейшее изучение этой особенности даратумумаба [8–12] (рис. 1).

Эффективность даратумумаба как в монорежиме, так и в комбинации с лекарственными агентами других фармакологических групп в лечении пациентов с ВДММ и РРММ продемонстрирована в ряде исследований, в которых применяется лекарственная форма моноклонального антитела (МКА) для внутривенного введения (D(IV)) [13–19].

Особенности фармакокинетики D(IV), развитие нежелательных явлений (НЯ) в виде инфузионных реакций предполагают продолжительную инфузию МКА (от 7 ч при 1-м введении и до 3–4 ч – в последующем) [20–22].

Способ введения МКА (продолжительность инфузии и длительность терапии даратумумабом (8 еженедельных введений, далее – 1 раз в 2 нед на протяжении 16 нед с последующим увеличением интервалов до 1 раза в месяц)) может значимо повлиять не толь-



**Рис. 1.** Механизм действия даратумумаба [12]. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность

**Fig. 1.** Mechanism of action of daratumumab [12]. ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; CDC – complement-dependent cytotoxicity

ко на качество жизни пациентов, но и вызвать нагрузку на здравоохранение. В связи с этим разработка других способов доставки лекарственного средства, в частности путем подкожного введения, с сохранением благоприятного профиля безопасности и эффективности является актуальной задачей.

По данным некоторых авторов, внеклеточный матрикс является препятствием для эффективного подкожного введения лекарственного средства, в связи с чем при таком способе доставки скорость всасывания агента из внеклеточного пространства замедляется и уровень максимальной концентрации ниже, чем при внутривенном введении. Снижается биодоступность вводимых МКА [23, 24].

Результаты проведенных ранее исследований показали, что подкожное введение рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (РЧГ) совместно с различными лекарственными средствами способствует увеличению их диспергирования и абсорбции, потенциально увеличивает скорость всасывания, биодоступность, максимальную концентрацию и время ее достижения в плазме [25]. Одновременное с даратумумабом введение РЧГ обеспечивает улучшение распределения необходимого объема МКА в подкожно-интерстициальном пространстве с индивидуальной скоростью и в фиксированной дозе. Это представляется важным, поскольку исключает ошибки при расчете дозы. Кроме того, анализ популяционной фармакокинетики подтвердил, что использовать фикси-

рованную дозу можно для большинства МКА без потери эффективности [25, 26].

Лекарственная форма препарата даратумумаб для однократного подкожного введения (Даратумумаб-ПК, D(SC)) содержит 1800 мг даратумумаба и 30 000 ЕД (300 мкг) РЧГ во флаконе объемом 15 мл. Препарат вводится в подкожную ткань живота в течение 3–5 мин. Для снижения риска развития непосредственных и отсроченных инфузионных реакций за 1–3 ч до введения и на следующий день проводится премедикация глюкокортикостероидами в комбинации с антигистаминными средствами и антипиретиками.

Анализ фармакокинетики Даратумумаба-ПК и лекарственной формы для внутривенного введения при использовании в монорежиме показал сопоставимость по достижению остаточной концентрации. В процессе проведения фармакокинетического моделирования остаточные концентрации Даратумумаба-ПК при применении в монорежиме и в составе комбинированной терапии были схожи. Абсолютная биодоступность Даратумумаба-ПК при использовании в рекомендованной дозе 1800 мг составляет 69 %, максимальная концентрация достигается за 70–72 ч. Препарат выводится путем параллельного мишень-опосредованного линейного и нелинейного клиренса. Популяционный анализ показал, что возраст не влияет на фармакокинетику Даратумумаба-ПК как при введении в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии. Несколько повышенная экспозиция

препарата отмечалась у женщин по сравнению с мужчинами независимо от расы. Изменение экспозиции отмечалось в подгруппе пациентов с массой тела > 85 кг – она была ниже по сравнению с больными, получавшими даратумумаб внутривенно. Однако это изменение не рассматривается как клинически значимое и не требует коррекции дозы. Учитывая то, что в исследованиях по применению Даратумумаба-ПК принимали участие небольшое число больных с почечной или печеночной недостаточностью, окончательные выводы по этой категории пациентов делать нецелесообразно [27–29].

Результаты первого проведенного исследования (PAVO) по оценке фармакокинетики, эффективности и безопасности Даратумумаба-ПК в дозе 1800 мг при использовании в монорежиме у больных с РРММ, получивших 2 и более линий противоопухолевой терапии, показали, что максимальное значение остаточной концентрации лекарственной формы МКА для подкожного введения было сопоставимо с таковым в случае внутривенного введения (в дозе 16 мг/кг) или выше. Наряду с удовлетворительной переносимостью, низкой частотой развития инфузионных реакций и меньшей продолжительностью инфузии эффективность оказалась аналогичной полученному противоопухолевому ответу при введении МКА внутривенно [30].

Согласно данным первичного анализа III фазы второго исследования (COLUMBA), в котором оценивались фармакокинетика и эффективность Даратумумаба-ПК по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения при использовании в монорежиме у пациентов с РРММ после 2 и более линий предшествующей терапии, при медиане наблюдения 7,5 мес общая частота ответа (ОЧО) составила 41 и 37 % соответственно при сопоставимом профиле безопасности. При медиане наблюдения 29,3 мес, по данным окончательного анализа, ОЧО при применении Даратумумаба-ПК составила 43,7 %, а при внутривенном использовании МКА – 39,8 %. Выживаемость без прогрессирования составила 5,6 мес и 6,1 мес, медиана общей выживаемости – 28,2 мес и 25,6 мес соответственно. Сохранялся сопоставимый профиль безопасности. НЯ III–IV степени (преимущественно гематологическая токсичность) развились в 50,8 % наблюдений в группе пациентов, получавших терапию Даратумумабом-ПК, и в 52,7 % случаев – во второй группе. Результаты исследования продемонстрировали, что при длительном наблюдении обе лекарственные формы даратумумаба обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью при более низкой частоте развития инфузионных реакций в случае применения подкожной формы (12,7 % против 34,5 %). Фармакокинетический анализ показал, что концентрация Даратумумаба-ПК в процессе проводимой терапии была стабильно выше или сопоставима с аналогичным показателем вну-

тривенной лекарственной формы. При введении Даратумумаба-ПК в фиксированной дозе 1800 мг наблюдалась адекватная и последовательная экспозиция в подгруппах пациентов с различной массой тела, что не предполагает коррекции дозы в зависимости от веса больного [31].

В открытом многоцентровом исследовании II фазы PLEIADES оценивались эффективность и профиль безопасности Даратумумаба-ПК в комбинации с другими противоопухолевыми агентами (рис. 2). Пациенты (199 человек) были распределены на 3 когорты:

- в 1-ю группу включены больные с ВДММ, являющиеся кандидатами для последующего выполнения ВДХТ с аутоТГСК, которые получали лечение Даратумумабом-ПК в сочетании с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (**режим D-VRd**);
- во 2-ю группу – пациенты с ВДММ, не являющиеся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, которым осуществлялось лечение Даратумумабом-ПК в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном (**режим D-VMP**);
- в 3-ю группу включены больные с РРММ, получившие ранее 1 и более линий лекарственной противоопухолевой терапии. В этой когорте пациентам проводилось лечение Даратумумабом-ПК в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (**режим D-Rd**).

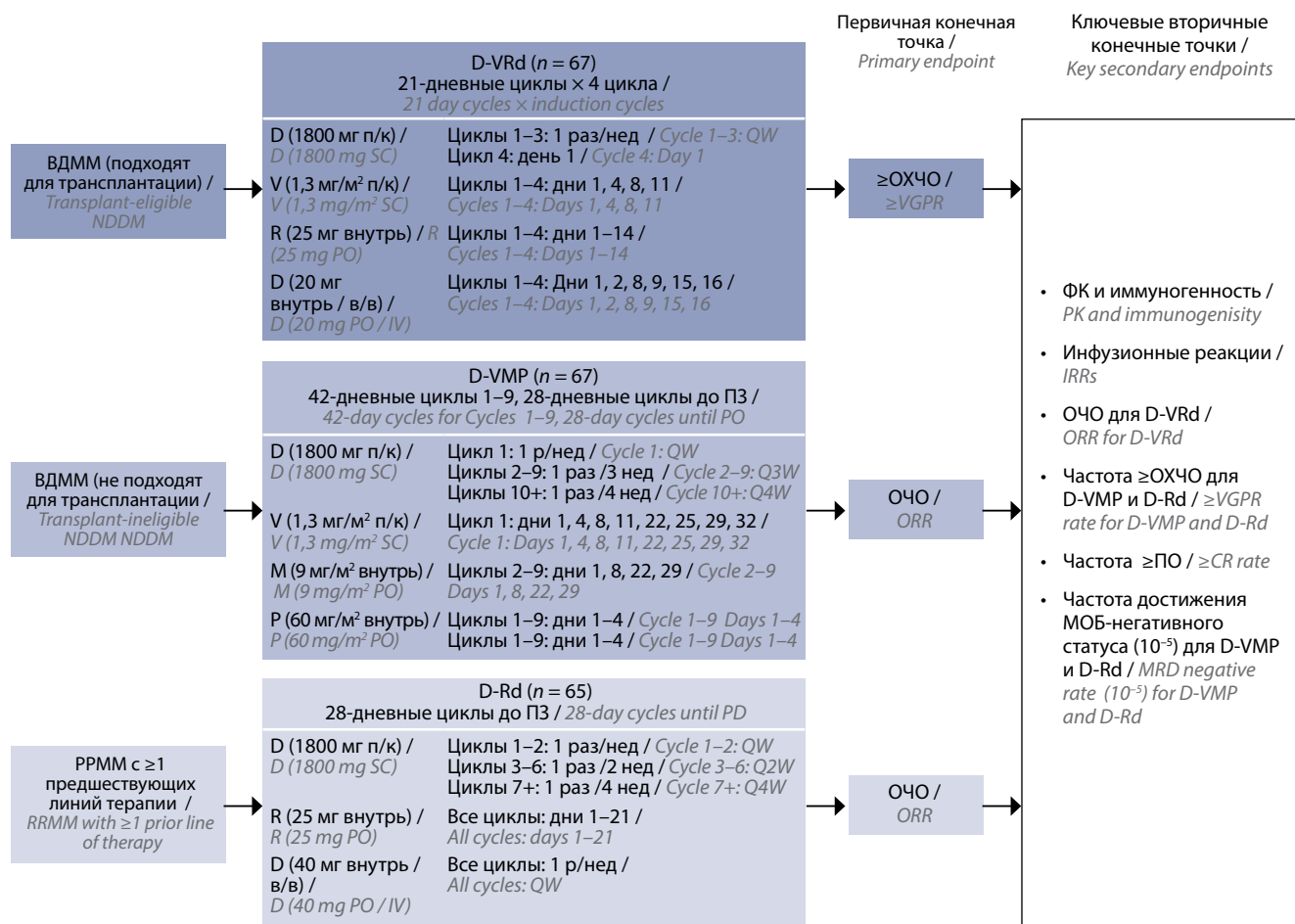
Первичными конечными точками, которые были достигнуты во всех когортах пациентов, явились очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) в 1-й группе больных (71,6 % случаев) и ОЧО в остальных группах (88,1 % – для D-VMP и 90,8 % – для D-Rd).

При более длительном наблюдении в когортах пациентов, получавших режимы D-VMP и D-Rd, отмечалось углубление противоопухолевого ответа. Так, в первом случае при медиане наблюдения в 14,3 мес ОЧО составила 89,6 %, частота достижения ОХЧР и лучшего ответа – 77,6 %, а негативного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ) – 16,4 %. В группе пациентов, получавших режим D-Rd, при медиане наблюдения в 14,7 мес ОЧО составила 93,8 %, при этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 78,5 % случаев, а МОБ-негативный статус подтвержден у 15,4 % пациентов [32].

Исследователи отметили, что эффективность Даратумумаба-ПК в комбинациях D-VMP и D-Rd сопоставима с таковой при использовании внутривенной лекарственной формы в анализах ALCYONE и POLLUX соответственно (рис. 3). Частота достижения МОБ-негативного статуса также оказалась схожей: 16,4 % против 22,3 % и 15,4 % против 26,2 % [14, 15, 32].

При оценке НЯ в исследовании PLEIADES было отмечено, что эпизоды III–IV степени в когортах пациентов, получавших D-VRd, D-VMP и D-Rd, выявлялись в 58,2; 74,6 и 89,2 % случаев соответственно. Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно нейтропенией (28,4; 37,3 и 49,2 % случаев





**Рис. 2.** Дизайн исследования PLEIADES [32]. ВДММ – впервые диагностированная множественная миелома; РРММ – рефрактерная и рецидивирующая множественная миелома; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; ПЗ – прогрессирование заболевания; ОХЧО – очень хорошая частичная ремиссия; ОЧО – общая частота ответа; ФК – фармакокинетика; ПО – полный ответ; МОБ – минимальная остаточная болезнь

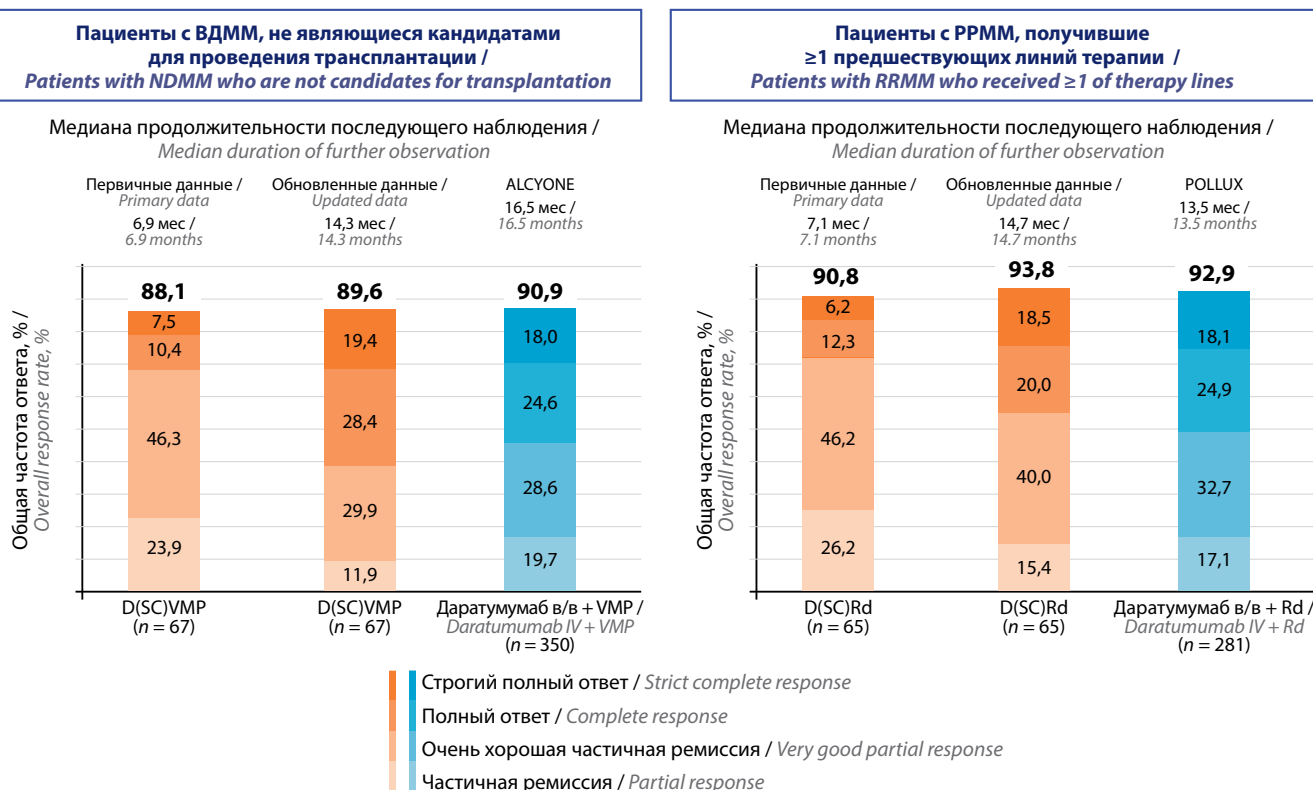
**Fig. 2.** PLEIADES study design [32]. NDDM – newly diagnosed multiple myeloma; RRMM – relapsed/refractory multiple myeloma; SC – subcutaneous administration; PO – per os (oral administration); IV – intra venous; QW – weekly; Q2W – every 2 weeks; Q3W – every 3 weeks; Q4W – every 4 weeks; VGPR – very good partial response; ORR – overall response rate; PD – progressive disease; PK – pharmacokinetics; IRR – infusion-related reaction; IV – intravenous administration; CR – complete response; MRD – minimal residual disease

соответственно) и тромбоцитопенией (наиболее часто в группе D-VMP – 43,3 % случаев), негематологическая токсичность – эпизодами пневмонии и гипергликемии (более часто в группе D-Rd), артериальной гипертензии (более часто в группе D-VMP).

Инфузионные реакции наблюдались преимущественно в процессе первого введения Даратумумаба-ПК в режимах D-VRd, D-VMP и D-Rd, составив по сравнению с использованием внутривенной формы в этих комбинациях 9 % против 35,4 %, 7,5 % против 25,7 % и 4,6 % против 45,6 % случаев соответственно. Все диагностированные эпизоды были I–II степени и не потребовали наблюдения за пациентами в условиях стационара. Местные реакции в области инъекции МКА наблюдались у 7,5 % больных во всех когортах [32].

Продemonстрированная в исследовании PLEIADES высокая эффективность Даратумумаба-ПК в режимах D-VRd, D-VMP и D-Rd, сопоставимая с таковой при применении лекарственной формы этого МКА для внутривенного введения, а также благоприятный профиль безопасности, небольшие продолжительность введения и частота развития инфузионных реакций, несомненно, улучшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и сокращают затраты ресурсов здравоохранения [33, 34].

Результаты проведенных исследований позволили зарегистрировать Даратумумаб-ПК для применения в режимах D-VMP и D-Rd у пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами для аутоТТСК, а при РРММ – в комбинации D-Rd (после одной линии предшествующей терапии).



**Рис. 3.** Исследование PLEIADES. Общая частота ответа [14, 15, 32] в подгруппах больных, получавших режимы VMP и Rd либо с D(IV), либо с D(SC)

Fig. 3. PLEIADES clinical trial. Overall response rate [14, 15, 32] in patient subgroups receiving VMP and Rd regimens with D(IV) or D(SC)

В настоящее время продолжается ряд исследований по применению Даратумумаба-ПК в сочетании с другими агентами у пациентов с ВДММ и РРММ.

В статье представлено клиническое наблюдение пациента 60 лет с ВДММ, которому в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» была инициирована терапия в режиме D(IV)-Rd. Больной не рассматривался как кандидат для последующей ВДХТ и аутоТГСК, поскольку предшествующая терапия по поводу другого лимфопролиферативного заболевания включала индукционный этап и выполнение аутоТГСК в 2015 г. с достижением полной и продолжительной ремиссии. После 9 введений даратумумаба и оценки достигнутого противоопухолевого эффекта, учитывая социально-активный образ жизни пациента, проведена замена лекарственной формы даратумумаба для внутривенного введения на форму для подкожных инъекций в фиксированной дозе 1800 мг. Продолжена терапия в режиме D(SC)-Rd с дальнейшим углублением противоопухолевого ответа наряду с управляемым профилем безопасности и отсутствием значимых НЯ.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент К., 60 лет,** наблюдается в Клиническом госпитале «Лапино» по поводу рецидивирующего гемисинусита. Из анамнеза известно, что в 2015 г. в одном из медицинских учреждений больному был установлен диагноз мантийноклеточной лимфомы. Проведена индукционная иммунохимиотерапия (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон) с последующими ВДХТ, аутоТГСК и поддерживающей 2-летней терапией ритуксимабом. Достигнута полная ремиссия, которая сохраняется и в настоящее время. В 2018 г. был диагностирован рак предстательной железы, по поводу которого выполнена простатэктомия. Признаков рецидива этого злокачественного опухолевого заболевания также не отмечено. В связи с изменениями в гемограмме (лейкопения –  $1,98 \times 10^9/\text{л}$ , нейтропения – менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения –  $110 \times 10^9/\text{л}$ , нормохромная анемия –  $109 \text{ г/л}$ ), выявляемыми в течение продолжительного времени, а также частыми инфекционными эпизодами пациент в октябре 2022 г. был направлен на консультацию гематолога. Количество общего белка, альбумина, кальция в сыворотке крови – в пределах нормальных значений, функция почек сохранна.

С целью уточнения генеза трехростковой цитопении пациенту были выполнены аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга. При цитологическом исследовании аспирата обнаружено увеличение количества плазматических клеток разной степени зрелости до 21,5 %, угнетение гранулоцитарного и сохранение эритроидного ростков. Мегакариоциты выявлялись в достаточном количестве.

Методом проточной цитофлуориметрии выполнено иммунофенотипирование плазматических клеток (рис. 4–7), которые оказались aberrантны по экспрессии антигенов CD45 и CD19, а также клональны по  $\kappa$ -типу. Установлен диагноз ММ.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата (рис. 8): костный мозг гипоклеточный, определяются немногочисленные плазмоциты с минимально полиморфными ядрами. Картина соответствует множественной миеломе.

В связи с полученными результатами исследования костного мозга пациенту проведено дальнейшее обследование:

- 1) по данным иммунохимического исследования в сыворотке крови была выявлена секреция патологического иммуноглобулина М (pIgM)  $\kappa$ -типа – 13,7 г/л и увеличение количества свободных легких цепей (СЛЦ)  $\kappa$ -типа до 107 мг/л наряду с нормальным содержанием  $\beta$ 2-микроглобулина; в моче выявлялась следовая секреция белка Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа;
- 2) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) диагностированы множественные очаги литической деструкции в костях без патологической фиксации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

На основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgM  $\kappa$ -типа, протеинурией Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Dueri–Salmon, I стадия по ISS.

Пациент с ВДММ не рассматривался нами как кандидат для последующей ВДХТ с аутоТГСК с учетом выполненной в 2015 г. аутоТГСК по поводу мантийноклеточной лимфомы. Руководствуясь российскими и международными клиническими рекомендациями, больному проводили терапию даратумумабом для внутривенного введения в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (режим D(IV)-Rd). Даратумумаб в дозе 16 мг/кг вводился 1 раз в неделю, дексаметазон – 40 мг 1 раз в неделю. Леналидомид пациент принимал внутрь с 1-го по 21-й день в редуцированной с 25 мг до 15 мг дозе из-за высокого риска развития инфекционных осложнений на фоне нейтропении, наблюдаемой в дебюте заболевания.

В процессе проводимого лечения (9 введений даратумумаба) отмечались НЯ III–IV степени, проявля-

вшиеся многократными инфекционными эпизодами верхних отделов дыхательных путей и потребовавшие применения системной противомикробной терапии. Гематологическая токсичность была представлена нейтропенией и тромбоцитопенией III–IV степени. Из-за развития НЯ межкурсовые интервалы были увеличены.

Первая оценка противоопухолевого ответа была выполнена после 9 введений даратумумаба. В костном мозге отмечено уменьшение количества плазматических клеток, aberrантных по экспрессии антигенов CD45 и CD19, с 21,5 до 8,8 %. По данным иммунохимического исследования выявлено снижение секреции pIgM  $\kappa$ -типа в сыворотке крови с 13,7 до 6,9 г/л и СЛЦ  $\kappa$ -типа со 107 до 34,7 мг/л наряду с сохраняющейся следовой секрецией белка Бенс-Джонса  $\kappa$ -типа в моче. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ размеры, количество множественных участков литической деструкции в костях и накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в них оказались без изменений.

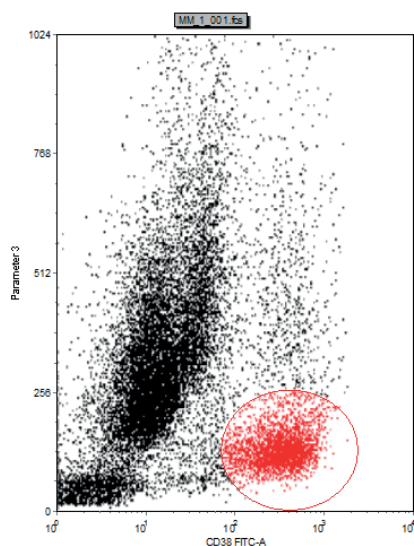
На основании результатов проведенного обследования противоопухолевый ответ расценен как стабилизация.

С учетом социально активного образа жизни пациента, восстановления количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до нормальных значений, а также сопоставимых согласно результатам проведенных крупных исследований эффективности и безопасности лекарственных форм даратумумаба для подкожного и внутривенного введения последующая терапия включала Даратумумаб-ПК (1800 мг 1 раз в 2 нед) в комбинации с леналидомидом в стандартной дозе (25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни) и дексаметазоном (40 мг 1 раз в неделю).

Пациент отмечал удовлетворительную переносимость терапии, отсутствие инфузионных и местных кожных реакций при введении Даратумумаба-ПК.

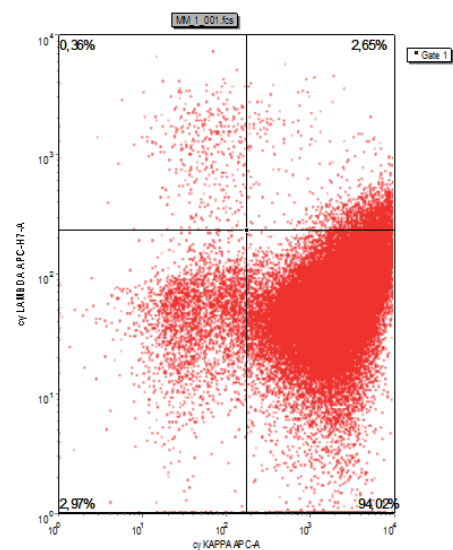
После 5 введений Даратумумаба-ПК был повторно оценен эффект проводимой терапии. Отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа: уменьшение количества плазматических клеток с 8,8 до 3,8 % с сохранением МОБ-позитивного статуса, секреции pIgM  $\kappa$ -типа с 6,9 до 5,8 г/л и СЛЦ  $\kappa$ -типа с 34,7 до 30,7 мг/л наряду с сохраняющейся следовой протеинурией Бенс-Джонса. Достигнута частичная ремиссия. Зафиксировано уменьшение частоты инфекционных эпизодов верхних отделов дыхательных путей. Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией. Все зарегистрированные НЯ были I–II степени и не повлияли на увеличение межкурсовых интервалов.

В настоящее время терапия в режиме D(SC)-Rd продолжена в рекомендованных дозах.



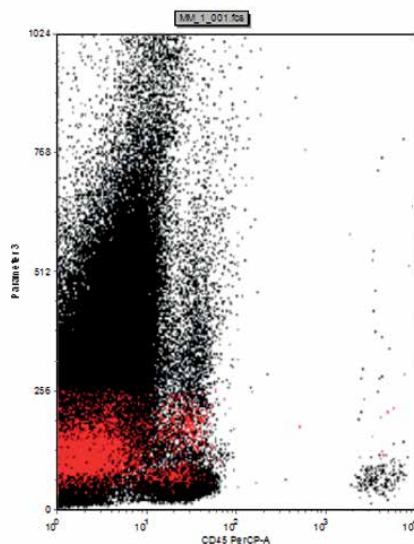
**Рис. 4.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD38 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD38 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators



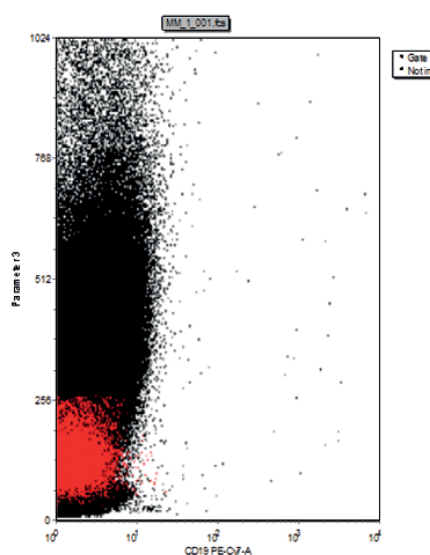
**Рис. 5.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия cyIg kappa-типа на плазмоцитах; по оси Y – экспрессия cyIg lambda-типа

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of cyIg kappa-type on plasmacytes; on the Y axis – expression of cyIg lambda-type



**Рис. 6.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

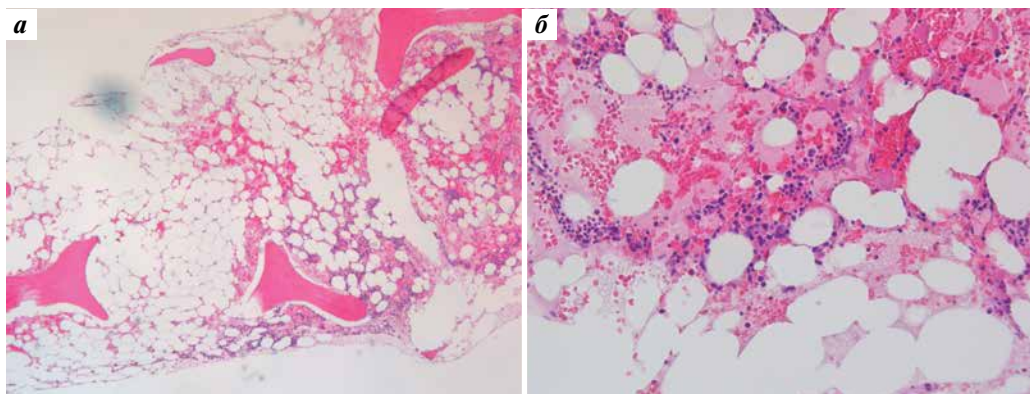
Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators



**Рис. 7.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 7. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators





**Рис. 8.** Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – мало-клеточный костный мозг ( $\times 50$ ); б – единичные плазмоциты с минимально полиморфными ядрами ( $\times 200$ )

**Fig. 8.** Histological examination of bone marrow trepan biopsy (hematoxylin and eosin staining): а – low cell count bone marrow ( $\times 50$ ); б – single plasmacytes with minimally polymorphic nuclei ( $\times 200$ )

### ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы выживаемость больных множественной миеломой значительно увеличилась во многом благодаря изучению особенностей молекулярного патогенеза заболевания, способствующему разработке и внедрению в клиническую практику агентов с новыми механизмами действия и их комбинаций. У молодых больных с ВДММ и пациентов с удовлетворительным соматическим статусом отдаленные результаты лечения улучшились за счет применения ВДХТ с аутоТГСК.

Особую проблему представляет резистентность к двум основным классам противоопухолевых средств (ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам), вследствие чего общая выживаемость пациентов значимо уменьшается и, по данным некоторых авторов, составляет 13 мес [35].

Согласно полученным результатам ряда проведенных исследований применение МКА в составе триплетов на более раннем этапе приводит к глубокому и продолжительному противоопухолевому ответу, достижению МОБ-негативного статуса и, как следствие, увеличению выживаемости и улучшению прогноза во всех подгруппах больных.

Так, в исследовании MAIA III фазы, включившем 737 пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами для последующей ВДХТ и аутоТГСК, добавление МКА даратумумаба к комбинации Rd (леналидомид и дексаметазон) при медиане наблюдения 36,4 мес привело к снижению риска прогрессирования или смерти на 52 % в когорте с удовлетворительным соматическим статусом и на 38 % – в подгруппе ослабленных больных, а также к более глубоким ответам и более частому достижению МОБ-негативного статуса независимо от общего состояния больного [36].

При медиане наблюдения 64,5 мес преимущество в достижении выживаемости без прогрессирования

в группе пациентов, получавших даратумумаб, сохранялось и составило 61,9 % против 34,4 % ( $p < 0,0001$ ), а риск смерти был снижен на 34 % по сравнению с группой, в которой это МКА не применялось. Медиана общей выживаемости в группе D-Rd не достигнута, а в группе Rd она составила 65,5 мес, при этом предполагаемые показатели 60-месячной общей выживаемости были 66,6 и 53,6 % соответственно. ОЧО также была выше в группе D-Rd по сравнению с Rd – 92,9 % против 81,6 % ( $p < 0,0001$ ). Частота достижения МОБ-негативного статуса – 32,1 % против 11,1 % по группам ( $p < 0,0001$ ), при этом устойчивый МОБ-негативный статус продолжительностью 12 и более мес наблюдался в 18,8 и 4,1 % случаев соответственно ( $p < 0,0001$ ). Среди НЯ III–IV степени наиболее часто в обеих группах наблюдались пневмонии (19,5 % против 10,7 %), нейтропения (54,1% против 37,0 %) и анемия (17 % против 21,6 %) [37].

Результаты анализа MAIA, а также других исследований (PAVO, COLUMBA, PLEIADES) продемонстрировали сопоставимую эффективность и управляемый профиль безопасности 2 лекарственных форм даратумумаба (для внутривенного и подкожного введения).

В представленном клиническом наблюдении пациент с ВДММ, не являющийся кандидатом для ВДХТ и аутоТГСК, получал терапию сначала в режиме D(IV)Rd, а затем D(SC)-Rd. Замена лекарственной формы даратумумаба была осуществлена по причине социально-активного образа жизни пациента, с целью уменьшения риска развития инфекционных эпизодов, обусловленных нахождением в стационаре, и инфузионных реакций. На фоне проводимой терапии было отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа до частичной ремиссии наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых НЯ. Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы.

Пациент отмечает улучшение качества жизни, большую приверженность терапии, что особенно важно ввиду перенесенного ранее лечения по поводу двух злокачественных новообразований. Соблюдение межкурсовых интервалов, удобство использования МКА, отсутствие инфузионных и местных кожных реакций, а также НЯ, ограничивающих дальнейшее применение Даратумумаба-ПК в составе триплета, по нашему мнению, несомненно, будут способствовать дальнейшему углублению противоопухолевого ответа, достижению устойчивого МОБ-негативного статуса и увеличению выживаемости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности молекулярного патогенеза ММ, гетерогенность клинического течения и развитие рефрактерности в совокупности с продолжительностью противоопухолевой терапии обуславливают необходимость применения лекарственных агентов, облада-

ющих не только высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности, но и обеспечивающих сохранение качества жизни пациентов. Приверженность больных лечению достигается, в первую очередь, за счет удобства использования таких средств, отсутствия непосредственных инфузионных реакций и сокращения периода нахождения в стационаре. Лекарственная форма препарата даратумумаб для подкожного введения обладает сопоставимой по сравнению с внутривенной формой эффективностью и управляемым профилем безопасности наряду с такими преимуществами, как более короткое время введения и низкая частота инфузионных реакций. Такой способ введения МКА обеспечивает не только более упрощенный процесс приготовления вводимого раствора, но и способствует уменьшению времени нахождения больного в стационаре, что значительно снижает нагрузку на здравоохранение, позволяя большему числу пациентов получить медицинскую помощь и оптимизировать объем оказываемых услуг.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457 L. Mendeleeva P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya oncologiya = Modern Oncology 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012;122(10):3456–63. DOI: 10.1172/JCI61188
3. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
4. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372:142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321
5. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
6. Бессмельцев С.С. Анти-CD38 моноклональные антитела в лечении рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы. Вестник гематологии 2018;14(3):5–18. Bessmeltsev S.S. CD38 antibodies in the patients with relapses/refractory multiple myeloma. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2018;14(3):5–18.
7. Morandi F., Airolidi I., Marimpietri D. et al. CD38, a receptor with multi-functional activities: from modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. Cells 2019;8(12):1527. DOI: 10.3390/cells8121527
8. Van de Donk N.W., Janmaat M.L., Mutis T. et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. Immunol Rev 2016;270(1):95–112. DOI: 10.1111/imr.12389
9. Van der Veer M.S., de Weers M., van Kessel B. et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. Haematologica 2011;96(2):284–90. DOI: 10.3324/haematol.2010.030759
10. Van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944
11. Overdijk M.B., Jansen J.H.M., Nederend M. et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody Daratumumab induces programmed cell death via Fcγ receptor-mediated cross-linking. J Immunol 2016;197(3):807–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1501351
12. Zhang K., Desai A., Zeng D. et al. Magic year for multiple myeloma therapeutics: key takeaways from the ASH 2015 annual meeting. Oncotarget 2017;8(6):10748–59. DOI: 10.18632/oncotarget.13314
13. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
14. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
15. Dimopoulos M., San Miguel J., Belch A. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018;103(12):2088–96. DOI: 10.3324/haematol.2018.194282
16. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038
17. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
18. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFIN trial. Blood 2020;136(8):936–45. DOI: 10.1182/blood.2020005288
19. 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;394(10192):29–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1
20. Kim K., Phelps M.A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of daratumumab. Clin Pharmacokinetic 2023;62(6):789–806. DOI: 10.1007/s40262-023-01240-8

21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзале́кс, ЛП-004367. Дата последнего обновления: 27.12.2022.  
Instructions for the medical use of the drug Darzalex, LP-004367. Date of last update: 12/27/2022.
22. DARZALEX (daratumumab) injection, for intravenous use [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc., 2019.
23. Frost G.I. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(4):427–40. DOI: 10.1517/17425247.4.4.427
24. Chandran Suja V., Qi Q.M., Halloran K. et al. A biomimetic chip to assess subcutaneous bioavailability of monoclonal antibodies in humans. *PNAS Nexus* 2023;2(10):pgad317. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad317
25. Locke K.W., Maneval D.C., LaBarre M.J. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv* 2019;26(1):98–106. DOI: 10.1080/10717544.2018.1551442
26. Bittner B., Richter W., Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs* 2018;32(5):425–40. DOI: 10.1007/s40259-018-0295-0
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзале́кс, ЛП-008138 от 06.05.2022. Дата последнего обновления: 13.09.2023.  
Instructions for the medical use of the drug Darzalex, LP-008138 from 06.05.2022. Date of last update: 13.09.2023.
28. DARZALEX FASPROTM (daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc., 2020.
29. Luo M.M., Usmani S.Z., Mateos M.V. et al. Exposure-response and population pharmacokinetic analyses of a novel subcutaneous formulation of daratumumab administered to multiple myeloma patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61(5):614–27. DOI: 10.1002/jcph.1771
30. San-Miguel J., Usmani S.Z., Mateos M.V. et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase Ib study (PAVO). *Haematologica* 2021;106(6):1725–32. DOI: 10.3324/haematol.2019.243790
31. Usmani S.Z., Nahi H., Legiec W. et al. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2022;107(10):2408–17. DOI: 10.3324/haematol.2021.279459
32. Chari A., Rodriguez-Otero P., McCarthy H. et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol* 2021;192(5):869–78. DOI: 10.1111/bjh.16980
33. Sanchez L., Richter J., Cho H.J. et al. Subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj in newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2021;12:2040620720987075. DOI: 10.1177/2040620720987075
34. Soefje S.A., Carpenter C., Carlson K. et al. Clinical administration characteristics of subcutaneous and intravenous administration of daratumumab in patients with multiple myeloma at Mayo Clinic infusion centers. *JCO Oncol Pract* 2023;19(4):e542–e9. DOI: 10.1200/OP.22.00421
35. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 2017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138
36. Facon T., Cook G., Usmani S.Z. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022;36(4):1066–77. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
37. Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. P09 Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. *HemaSphere* 2023;7(S2):14–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed

#### Вклад авторов

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи, научное консультирование;  
О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациентом;  
Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;  
Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациентом;  
Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;  
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

#### Authors contributions

P.A. Zeynalova: research design development, analysis of publications on the topic of the article, article writing, scientific editing of the article, scientific consulting;  
O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, monitoring the patient;  
Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article;  
F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, monitoring the patient;  
N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;  
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>  
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>  
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>  
Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>  
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>  
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 16.10.2023. **Принята к публикации:** 10.11.2023.

**Article submitted:** 16.10.2023. **Accepted for publication:** 10.11.2023.