

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

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XVI № 2 2020

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Доктор медицинских наук
профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2020

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор)

А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова (ответственный секретарь);

С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;

О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.

Редакционный совет:

В. В. Базарный (Екатеринбург); *А. К. Голенков* (Москва);

И. Г. Дуткевич (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);

Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);

В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);

А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

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

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 20.06.2020 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 124.

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

Отпечатано в ООО «Агентство “ВиТ-принт”», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ:

Бессмельцев С. С. ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА: ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СОГЛАСНО НОВЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ АМЕРИКАНСКОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ДОКЛАДА	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

Шадринова О. В., Пивоварова В. И., Чудиновских Ю. А., Шнейдер Т. В., Успенская О. С., Волкова А. Г., Попова М. О., Десятник Е. А., Павлюченко Е. С., Борзова Ю. В., Богомолова Т. С., Игнатьева С. М., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н. ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	30
---	----

Жернякова А. А., Кострома И. И., Рыбакова Л. П., Алексанян Л. Р., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В., Грицаев С. В. ПАРАМЕТРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ И КОНЦЕНТРАЦИЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	36
---	----

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ:

Романенко Н. А., Алборов А. Э. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЦИТОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ КРОВЕТВОРЕНИЯ	44
--	----

Михалева М. А., Мартынкевич И. С., Булдаков И. А., Петров С. В., Кувшинов А. Ю., Чечеткин А. В., Волошин С. В. ВОЗМОЖНОСТИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ	57
---	----

НОВОСТИ:

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОБЛЕМАМ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19	64
---	----

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLES:

Bessmeltsev S. S. PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA: APPROACHES TO THERAPY ACCORDING TO NEW CLINICAL RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN HEMATOLOGY ASSOCIATION AND AN INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT	4
--	---

ORIGINAL ARTICLE:

Shadrivova O. V., Pivovarova V. I., Chudinovskikh Y. A., Shneyder T. V., Uspenskaya O. S., Popova M. O., Volkova A. G., Desyatnik E. A., Pavlyuchenko E. S., Borzova Y. V., Bogomolova T. S., Ignatyeva S. M., Zubarovskaya L. S., Klimko N. N. INVASIVE ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: CLINICAL CASE REPORT AND A MULTI-CENTER STUDY RESULTS	30
--	----

Zherniakova A. A., Kostroma I. I., Ribakova L. P., Alexanjan L. R., Nikitina T. P. Porfir'eva N. M., Ionova T. I., Bessmeltsev S. S., Chechetkin A. V., Gritsaev S. V. QUALITY OF LIFE, SYMPTOM BURDEN AND SERUM MALONIC DIALDEHYDE CONCENTRATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION	36
--	----

REVIEW ARTICLE:

Romanenko N. A., Alborov A. E. NEW APPROACHES TO CORRECTION OF CYTOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH HEMATOPOIETIC DEPRESSION	44
---	----

Mikhaleva M. A., Martynkevich I. S., Buldakov I. A., Petrov S. V., Kuvshinov A. Yu., Chechetkin A. V., Voloshin S. V. NEW GENERATION SEQUENCING CAPABILITIES IN DETERMINING MUTATION STATUS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	57
---	----

*Бессмельцев С. С.*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства».**ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА: ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ СОГЛАСНО НОВЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ АМЕРИКАНСКОЙ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ДОКЛАДА***Bessmeltsev S. S.**Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology.***PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA: APPROACHES TO THERAPY ACCORDING
TO NEW CLINICAL RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN HEMATOLOGY ASSOCIATION AND
AN INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT**

Резюме. Несмотря на наличие многочисленных публикаций по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), пробелы в знаниях сохраняются, и актуальное экспертное мнение и опыт играют ключевую роль. В статье представлена обновленная версия рекомендаций американского гематологического общества и международного консенсуса, опубликованных в 2019 году. В состав группы экспертов вошли специалисты со всего мира. Были проанализированы и оценены результаты исследований, а также сформулированы консенсусные рекомендации, основанные на новых данных. Группа экспертов обсудила рекомендации, касающиеся ведения ИТП у пациентов с впервые диагностированным, персистирующим и хроническим течением заболевания, рефрактерным к терапии первой линии. Методы ведения включали: наблюдение, кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, анти-D иммуноглобулин, ритуксимаб, спленэктомию и агонисты рецепторов тромбопоэтина. В целом предпочтение отдавалось стратегиям, позволяющим избежать побочных эффектов лекарственных препаратов. Большое внимание было уделено совместному принятию решений. Эксперты уделяют большое внимание второй линии терапии. В рекомендациях приоритет отдается агонистам рецепторов тромбопоэтина (рТПО), как лечению второй линии, а ритуксимаб считается препаратом третьей линии, предназначенным для пациентов, которые не ответили на агонисты рТПО. Кроме того, спленэктомию напрямую не сравнивается ни с тем, ни с другим методом лечения, а скорее резервируется в первую очередь для пациен-

Abstract. Although there are numerous publications on the diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia (ITP), knowledge gaps remain, and up-to-date expert opinion and experience are key. The article presents an updated version of the recommendations of the American Hematology society and the International consensus published in 2019. The panel for this update includes experts from around the world. Research results were analyzed and evaluated, and consensus recommendations based on new data were formulated. The panel agreed on recommendations covering management of ITP in patients with newly diagnosed, persistent, and chronic disease refractory to first-line therapy. Management approaches included: observation, corticosteroids, intravenous immunoglobulin, anti-D immunoglobulin, rituximab, splenectomy, and thrombopoietin receptor agonists. In general, strategies that avoided medication side effects were favored. A large focus was placed on shared decision-making. Experts pay great attention to second line of therapy. The guidelines place a priority on TPO-RAs as second-line treatment with rituximab being considered a third-line agent reserved for patients who have failed a TPO-RA. Additionally, splenectomy is not directly compared with either treatment but rather is primarily reserved for patients with ITP for > 12 months' durations or major bleeding (WHO III, IV). The article presents a detailed analysis of the recommendations and comments of the author.

Key words. Immune thrombocytopenia, corticosteroids, intravenous immunoglobulin, thrombopoietin receptor agonists, splenectomy, rituximab.

тов с длительностью ИТП > 12 месяцев или с крупным кровотечением (ВОЗ III, IV). В статье представлен подробный анализ рекомендаций и комментарии автора.

Ключевые слова. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура, кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, спленэктомия, ритуксимаб.

Первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) — приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов < $100,0 \times 10^9/\text{л}$) и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности. Тромбоцитопения развивается в результате ускоренного разрушения и субоптимальной продукции тромбоцитов и сопряжена с риском кровоизлияний, гематом и серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных. Заболеваемость ИТП колеблется от 2 до 5 случаев на 100 000 населения, распространенность — от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения [1, 2]. Симптоматика ИТП известна еще со времен Гиппократата, но только в 1735 г. немецкий врач Пауль Готлиб Верльгоф выделил ее в отдельную нозологическую форму и описал как «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых женщин.

В настоящей статье представлены подходы к терапии ИТП у взрослых пациентов согласно новым клиническим рекомендациям международного консенсуса (International Consensus Report) и Американской гематологической ассоциации (ASH), опубликованных в конце 2019 г. [3, 4]. Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2010 и 2011 гг. соответственно, т. е. в течение 10 лет накапливались новые данные, проводились клинические исследования, оценка их результатов, и после их обобщения и осмысления мировому научному сообществу представлены обновленные версии 2-х рекомендаций. Важно, что при разработке рекомендаций акцент сделан на совместное принятие экспертами решений.

В обновленных рекомендациях представлены разделы, касающиеся диагностики первич-

ной ИТП. Однако основное внимание уделено подходам к лечению этого заболевания.

Эксперты обращают внимание на то, что диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией, включая наследственную тромбоцитопению и псевдотромбоцитопению. Псевдотромбоцитопения возникает за счет формирования тромбоцитарных агрегатов в мазке при контакте с консервантом. Адгезия тромбоцитов под действием зависимых от этилендиаминтетрауксусной кислоты анти-тромбоцитарных антител — распространенная причина псевдотромбоцитопении.

Основные заболевания и состояния, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз первичной ИТП, представлены в *таблице 1*.

Весьма важной частью диагностики ИТП является сбор анамнеза (в том числе семейного). Информация о пациенте должна включать в себя кровотечение после операций, стоматологических вмешательств или травмы, предыдущие анализы крови, недавние зарубежные поездки и прививки, недавние инфекции, переливания компонентов крови. Наряду с кровоточивостью, слабость рассматривается экспертами как часть симптоматики ИТП.

Необходим осмотр пациента и экспертный просмотр мазков периферической крови. Характерным является изолированная тромбоцитопения (< $100,0 \times 10^9/\text{л}$), отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов, патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов, нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов (если не было существенной кровопотери).

Таблица 1.

Дифференциальный диагноз тромбоцитопений [4, 5]

Заболевания и другие состояния, протекающие с иммунной тромбоцитопенией	Инфекции (например, ВИЧ, гепатит В и С, аутоиммунные/иммунодефицитные расстройства, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, опухоли (например, лимфопролиферативные заболевания)
Болезни печени Спленомегалия	Цирроз печени, портальная гипертензия
Лекарственные препараты	Гепарин, алемтузумаб, ингибиторы PD1, вальпроевая кислота, химиотерапия, злоупотребление алкоголем, напитки с хинином (тоник), воздействие токсинов окружающей среды
Заболевания системы крови	Миелодиспластический синдром, лейкозы, первичный миелофиброз, апластическая анемия, мегалобластная анемия, болезнь Гоше
Недавние переливания крови	Посттрансфузионная пурпура
Наследственные тромбоцитопении	TAR-синдром, наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения, лучелоктевой синостоз, синдромы Вискотта-Олдрича и Бернара-Сулье, аномалия Мея-Хегглина, болезнь Виллебранда
Другие состояния, вызывающие развитие тромбоцитопении	ДВС-синдром, болезнь Мошковица, синдром Фишера-Эванса, гемолитико-уремический синдром, вакцинации, вирусы оспы, краснухи, парвовирус, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусная инфекция и др.

Исследование мазка периферической крови остается важным диагностическим мероприятием при тромбоцитопении, так как правильная и тщательная оценка морфологии клеток всех 3 ростков кроветворения позволяет сузить направление дифференциально-диагностического поиска. Дополнительно можно обнаружить высокую продукцию В-клетками анти-GPIIb/IIIa антител и высокий уровень анти-GPIIb/IIIa антител к тромбоцитам, а также повышенное содержание молодых тромбоцитов и нормальный или умеренно повышенный уровень эндогенного тромбозина.

Исследование костного мозга не требуется, если нет подозрений на другое заболевание и/или не предполагается лечение [3, 4]. Следует отметить, что ранее у пациентов в возрасте старше 60 лет, с целью исключения миелодиспластического синдрома, пункция костного мозга была рекомендуемой опцией. В новых рекомендациях международного консенсуса отмечается, что нет строгой необходимости в выполнении пункции грудины у пациентов старше 60 лет. Исключение составляют пациенты, у которых выявляются изменения в периферической крови (количественные, морфологические). Это представляется совершенно обоснованным, особенно в тех случаях, когда принято решение не прибегать к медикаментозному лечению, направленному на повышение числа тромбоцитов или когда качестве лечения выбрано применение высоких доз внутривенного иммуноглобулина.

При типичной презентации ИТП вероятность «пропустить» миелодиспластический

синдром, острый лейкоз или другую опухоль практически сводится к нулю. Однако при атипичной клинической картине заболевания (например, потеря в весе, лимфаденопатия, боли в костях, гепатоспленомегалия) костно-мозговая пункция необходима. Исследование костного мозга показано в случае рецидива ИТП, отсутствия ответа на первичное лечение, перед спленэктомией. В таких ситуациях идеальным является выполнение пункции костного мозга, трепанобиопсии, проточной цитометрии и цитогенетического исследования (уровень доказательности IIb-IV).

Идентификация *H. Pylori* необходима только в географических районах, где это имеет значение, что, безусловно, представляется обоснованным. В то же время при выявлении у больного гастрита или язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки этот тест является обязательным. Наибольшей диагностической значимостью обладает определение антигена в кале, дыхательный тест с меченой радиоактивным углеродом C-13 мочевиной (уровень доказательности IIa; рекомендация класса B).

Всем взрослым пациентам показано исследование на ВИЧ, антитела к вирусам гепатита В и С. Количественное определение иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) в крови следует измерять у взрослых (уровень доказательности IV) для исключения иммунодефицитного синдрома или перед началом терапии внутривенными иммуноглобулинами. Иммунная тромбоцитопения может быть как первичной, так и вторичной, обусловленной другими заболеваниями (системная красная волчанка,

антифосфолипидный синдром, лимфопролиферативные заболевания, хронические болезни печени, болезни накопления, тяжелый дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты) [4, 5, 6, 7]. В связи с этим предлагаются дополнительные тесты, в частности, определение специфических антител к гликопротеинам тромбоцитов. Однако данное исследование не является обязательным, оно может быть полезным только в трудных случаях, общая диагностическая ценность этого теста невысокая. Антифосфолипидные антитела, включая антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт, необходимы только в тех случаях, когда есть клинические признаки антифосфолипидного синдрома (тромбозы, невынашивание беременности). Антинуклеарные антитела выявляются у 33 % взрослых пациентов с ИТП и могут рассматриваться в качестве предиктора хронизации ИТП (уровень доказательности Ib, III). Кроме того, обнаружение антинуклеарных антител у пациентов перед спленэктомией повышает риск тромбозов после спленэктомии [8].

Макроцитоз и гиперсегментированность нейтрофилов позволяет заподозрить недостаточность витамина В12 или фолиевой кислоты. Тест на гормоны щитовидной железы (антитела к тиреоглобулину, свободный Т4, ТТГ) является необходимым, так как тромбоцитопения бывает при гипотиреозе. Уровень тромбопоэтина у пациентов с ИТП чаще всего остается нормальным, поэтому его определение не рекомендуется.

В рекомендациях дан ряд определений, которые имеют важное практическое значение [3].

- **Зависимость от кортикостероидов:** непрерывный прием преднизолона > 5 мг/сут или частые циклы кортикостероидов для поддержания количества тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или профилактики кровотечений.
- **Длительный ответ:** количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и, по крайней мере, удвоение исходного количества тромбоцитов в течение 6 мес.
- **Ранний ответ:** количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и, по крайней мере, удвоение исходного количества тромбоцитов в течение 1 недели.
- **Первичный ответ:** количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и, по крайней мере, удвоение исходного количества тромбоцитов в течение 1 мес.
- **Ремиссия:** количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ в течение 12 мес.

- **Выраженное кровотечение:** кровотечение III или IV степени по классификации ВОЗ или другим классификациям, позволяющим оценить тяжесть кровотечения (например, тяжелые кровотечения по Buchanan, большие кровотечения по Bolton-Maggs и Moong, \geq II ст. по IBLS), или опасное для жизни кровотечение, или внутримозговое кровоизлияние.
- **Незначительное кровотечение:** любое кровотечение, не отвечающее вышеуказанным критериям

Первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура классифицируется по продолжительности заболевания: **впервые выявленная** (0–3,0 мес., часто регистрируются спонтанные ремиссии), **персистирующая** (от 3,0 до 12 мес., спонтанные ремиссии встречаются реже), **хроническая** (>12 мес., спонтанные ремиссии встречаются редко). Диагноз ИТП формулируется как «Иммунная тромбоцитопения впервые выявленная, персистирующая или хроническая», степень тяжести определяется выраженностью геморрагического синдрома.

Лечение пациентов с ИТП должно быть строго индивидуализированным. Факторами, влияющими на решение врача, являются: распространенность и тяжесть кровотечений, пол и возраст пациента, сопутствующая патология, предрасполагающая к кровотечениям, осложнения специфической терапии, активность и образ жизни пациента, толерантность к побочным эффектам лекарственных препаратов, необходимость хирургических и других вмешательств с риском кровотечения, доступность медицинской помощи, ожидания пациента, потребность пациента в других лекарственных препаратах (частности, нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты/антиагреганты), которые могут создавать риск кровотечения [3, 4].

В качестве первой линии терапии ИТП, как и ранее, рекомендуются кортикостероиды и внутривенные (в/в) иммуноглобулины. Кортикостероиды — стандартная терапия первой линии, которые не имеют относительных противопоказаний (класс рекомендаций А, уровень убедительности доказательств III).

Основной вопрос, в отношении пациентов с впервые выявленной ИТП — стоит ли вообще предпринимать попытки лечения, направленного на повышение числа тромбоцитов, или достаточно внимательного наблюдения и готовности назначить лечение при появлении предвестников жизнеугрожающего кровоте-

чения? Мы хорошо знаем, что показаниями к лечению ИТП являются: геморрагический синдром; геморрагический синдром с тромбоцитопенией менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитопения менее $10\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$. Чёткой корреляции между уровнем тромбоцитов и риском развития кровотечений нет. Но при уровне тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее риск спонтанных настораживающих кровотечений увеличивается. Собственно, на риске развития кровотечений различной степени тяжести строятся общие подходы к терапии.

Что же нового в рекомендациях?

В обновленных рекомендациях ASH и международного консенсусного доклада обращается внимание на необходимость четкого определения показаний к началу терапии. Так, экспертам ASH было задано несколько вопросов, после совместного обсуждения которых, с учетом результатов исследований за истекший период, ими были сформулированы рекомендации к началу терапии пациентов с ИТП [3].

Вопрос 1a

— *Следует ли назначать кортикостероиды взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ без клинических симптомов или с минимальными проявлениями кровоточивости (кожа, слизистые)? Или достаточно наблюдения?*

Рекомендация 1a

— Взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП и количеством тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, протекающей бессимптомно или с незначительными геморрагическими проявлениями, необходимо назначить кортикостероиды.

Таким образом, при количестве тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, даже при отсутствии геморрагического синдрома, показана терапия. Однако может существовать множество пациентов внутри этой группы, для которых достаточным является наблюдение (например, пациенты с уровнем тромбоцитов $20\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$, образ жизни которых сопряжен с минимальной травмоопасностью). Поэтому крайне важен учет факторов риска — тяжесть тромбоцитопении (нет сомнений в том, что при уровне тромбоцитов менее $10\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$ необходимо срочно начинать лечение), сопутствующие заболевания, применение антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов, предстоящие оперативные вмешательства или иные процедуры, возраст пациента. В нескольких крупных

исследованиях было установлено, что у пациентов, ведущих активный образ жизни, пациентов в возрасте > 60 лет, при уровне тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, увеличивается риск кровотечений, тромбозов и смерти, а также у пациентов с сопутствующей патологией и принимающих антикоагулянты [9–11]. Таким пациентам, даже при отсутствии геморрагического синдрома, показано лечение. Между тем уровень тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов $20\text{--}60$ лет может служить основанием для тщательного наблюдения без лечения в отсутствие факторов риска (вероятность травм, оперативных вмешательств, инфекций).

Вопрос 1b

— *Следует ли назначать кортикостероиды взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП при уровне тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ без клинических симптомов или с минимальными проявлениями кровоточивости (кожа, слизистые)? Или достаточно наблюдения?*

Рекомендация 1b

— Взрослых пациентов с впервые выявленной ИТП и количеством тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$, протекающей бессимптомно или с незначительными геморрагическими проявлениями (слизистые оболочки), рекомендуется наблюдать.

В то же время для пациентов при количестве тромбоцитов на нижнем уровне этого критерия ($30 \times 10^9/\text{л}$), с сопутствующими заболеваниями, принимающих антикоагулянты или антиагреганты, или планируемых на проведение инвазивных процедур, а также для пожилых пациентов (> 60 лет), лечение кортикостероидами может быть уместным.

Вопрос 2a

— *Можно ли лечить взрослых пациентов с ИТП с уровнем тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ без клинических симптомов или с минимальными проявлениями кровоточивости (кожа, слизистые) амбулаторно? Или обязательна госпитализация?*

Рекомендация 2a

— Пациентов с впервые выявленной ИТП и количеством тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$, которая протекает бессимптомно или имеется незначительная кровоточивость кожи и слизистых оболочек, следует госпитализировать для проведения терапии.

Это важная рекомендация. При уровне тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ у врача не должно быть со-

мнений, больной подлежит госпитализации. Но речь идет о впервые установленном диагнозе, т. е. завершился диагностический поиск, сомнений в диагнозе нет; надо начинать лечение. В то же время, пациентов с ранее установленным диагнозом, при бессимптомном течении заболевания или при незначительной кровоточивости, можно лечить амбулаторно. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением гематолога. Однако пациентов с социальными проблемами, при отсутствии уверенности в диагнозе, сопутствующих заболеваниях с риском кровотечения, значимых кровотечениях из слизистых, необходимо госпитализировать. Следует учитывать также диапазон количества тромбоцитов (от 0 до $20 \times 10^9/\text{л}$).

Важно подчеркнуть, что критическим для развития опасных для жизни геморрагических проявлений является содержание тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной госпитализации и терапии, независимо от степени тяжести геморрагий.

Вопрос 2b

— Можно ли лечить взрослых пациентов с ИТП с уровнем тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ без клинических симптомов или с минимальными проявлениями кровоточивости (кожа, слизистые) амбулаторно? Или обязательна госпитализация?

Рекомендация 2b

— Более оправдано амбулаторное лечение. Но эксперты и в этом случае обращают внимание на то, что пациентов с социальными проблемами, при отсутствии уверенности в диагнозе, сопутствующих заболеваниях с риском кровотечения, значимых кровотечениях из слизистых оболочек, целесообразнее госпитализировать. Следует учитывать также диапазон количества тромбоцитов (от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$). Пациенты, не поступившие в больницу, должны находиться под тщательным наблюдением гематолога.

Таким образом, исходя из вышеизложенных рекомендаций, решение о госпитализации больного ИТП и начале терапии необходимо принимать на основании тяжести геморрагического синдрома, уровня тромбоцитов, анализа индивидуальных факторов риска кровотечения, возможности постоянно наблюдать пациента и надежно контролировать его поведение.

Вопрос 3

— Взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП следует проводить короткий (≤ 6 недель) или пролонгированный (> 6 недель основной курс плюс отмена) курс терапии преднизолоном?

Рекомендация 3

— Не рекомендуется длительный курс лечения. Оправдана короткая первоначальная терапия (≤ 6 недель). Основной курс лечения преднизолоном не более 3 недель. При достижении целевого уровня тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) следует начинать снижение дозы препарата до полной отмены к 6 неделе. Если нет ответа в течение 2 недель, рекомендуется снижение дозы и отмена в течение 1 недели. Более длительные курсы глюкокортикоидов приносят больше вреда, чем пользы и категорически не рекомендуются для применения в клинической практике.

Для пациента необходимо составить график лечения с указанием того, как долго и в каких дозах следует принимать стероидные гормоны, и каким образом должно проводиться постепенное снижение дозы до полной отмены. Быстрое снижение дозы в течение недели целесообразнее проводить под контролем врача.

Вопрос 4

— Пациентам с впервые выявленной ИТП, следует назначить преднизолон ($0,5-2,0$ мг/кг/день) или дексаметазон (40 мг/день)? Какой из этих препаратов эффективнее?

Рекомендация 4

— Можно использовать любой вариант (либо преднизолон $0,5-2,0$ мг/кг, либо дексаметазон 40 мг 4 дня). Но, если более важным является быстрый ответ на лечение со стороны количества тромбоцитов, чем опасения по поводу потенциальных побочных эффектов высоких доз дексаметазона (плохая переносимость пожилыми пациентами), тогда предпочтительнее назначить дексаметазон.

Следует помнить, что стандартный режим терапии преднизолоном является наименее эффективным в отношении скорости достижения целевого уровня тромбоцитов и сопряжен с риском развития синдрома экзогенного гиперкортицизма. Высокодозный режим терапии дексаметазоном позволяет максимально быстро, в течение 24 часов, достигать безопасного уровня тромбоцитов (наиболее существенный прирост количества тромбоцитов на дексаметазон наблюдается к 7 дню) и вследствие

короткой длительности терапии не сопряжен с риском выраженного синдрома экзогенного гиперкортицизма. Однако в целом результативность лечения сопоставима. Нет разницы в частоте тромбоцитарного ответа по состоянию на 1 мес., сопоставимы длительность ответа и частота развития кровотечений. Отсутствуют сравнительные исследования по влиянию различных препаратов кортикостероидов на качество жизни больных.

В то же время, независимо от продолжительности или типа выбранного кортикостероида, необходим тщательный мониторинг потенциальных побочных эффектов, который включает: контроль артериального давления, качество сна и настроения (депрессия, усталость, психическое состояние и т. д.). Следует также обратить внимание на такие возможные осложнения (в первую очередь на фоне терапии преднизолоном), как гипергликемия, стероидный сахарный диабет, ожирение, синдром Иценко-Кушинга, желудочно-кишечная токсичность, язвенная болезнь желудка, глаукома, миопатия и остеопороз.

Вопрос 5

— *Целесообразно ли в качестве инициальной терапии взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП назначать комбинацию ритуксимаба с кортикостероидами или достаточно использовать только кортикостероиды?*

Рекомендация 5

— В качестве первичной терапии рекомендуется только монотерапия кортикостероидами. Нет необходимости использовать комбинацию двух препаратов.

В то же время, если достижение ремиссии более важно, чем возможные нежелательные явления ритуксимаба, то может быть использована комбинация ритуксимаба с кортикостероидами. Так, в исследовании Bussel J. et al. была использована комбинация ритуксимаба с 3 циклами дексаметазона, что обеспечило эффективность аналогичную спленэктомии у женщин с иммунной тромбоцитопенией и пациентов с длительностью ИТП до 2 лет. Показатель 5-летней продолжительности ответа составил 44 % [12]. Однако эксперты, проанализировав все основные исследования по использованию кортикостероидов в монорежиме и в сочетании с ритуксимабом, обращают внимание на очень низкую степень доказательств такого лечебного подхода, существенного увеличения стоимости комбинированной терапии. Поэтому, исходя из соображений реальной клинической

практики, эксперты отдали предпочтение кортикостероидам. Безусловно, важное примечание. Такую комбинацию, скорее всего, можно использовать на более поздних этапах терапии.

Аналогичны рекомендации экспертов Международного консенсуса по первоначальной терапии ИТП [4]. Стандартная терапия первой линии — кортикостероиды: преднизолон 1 мг/кг (максимум 80 мг) в течение 2 недель (максимум 3 недели до достижения целевого уровня тромбоцитов) или дексаметазон 40 мг 4 дня (до 3 циклов). Высокие дозы метилпреднизолона (1 г в/в 1–7 день) также могут использоваться в 1 линии терапии, вызывая до 80 % ответов. Однако ответ кратковременный и требует поддерживающей терапии пероральными кортикостероидами. Преимуществ метилпреднизолона над преднизолоном или дексаметазоном не установлено [4]. Эксперты считают, что лечение должно быть строго индивидуальным по отношению к пациенту и фазе заболевания с минимальными побочными эффектами. Лечение должно предотвращать эпизоды тяжелых кровотечений.

Риск кровотечения, подчеркивают эксперты, редко связан с каким-либо определенным пороговым количеством тромбоцитов, однако он увеличивается при уровне тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ [4]. Лечение редко показано пациентам с количеством тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$. Здесь мы видим как будто противоречие с рекомендациями ASH, в которых четко обозначено показание к началу терапии при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, даже без клинических симптомов. В то же время, эксперты предлагают провести тщательный анализ индивидуальных факторов риска. Пациенты 20–60 лет с уровнем тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, не имеющие факторов риска, могут находиться лишь под тщательным наблюдением [3]. Выявление таких факторов риска, как геморрагический синдром, дисфункция тромбоцитов, другие известные или неизвестные дефекты гемостаза или травма являются основанием к началу терапии [4]. Не стоит стремиться к нормализации уровня тромбоцитов. Целесообразно поддерживать уровень тромбоцитов от 20 до $30 \times 10^9/\text{л}$ для бессимптомных пациентов. В зависимости от ответа на лечение следует выбирать наиболее подходящие дополнительные методы лечения, минимизировать побочные эффекты лечения и отбирать пациентов для дальнейшего лечения по мере необходимости. Лечение должно существенно улучшить качество жизни больных. Следует обращать внимание на жалобы

пациентов на усталость, как важный симптом активности болезни.

Эксперты Международного консенсуса также считают, что при достижении ответа на преднизолон (содержание тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$), его дозу рекомендуется постепенно снижать, вплоть до полной отмены к 6-й неделе (максимум к 8-й), даже если одновременно будут снижаться тромбоциты. Если за 2 недели ответа не получено, необходимо приступить к снижению дозы преднизолона с отменой к 3-й неделе. Рекомендуется избегать длительных курсов терапии кортикостероидами, хотя отдельные больные могут удерживать ответ в результате приема небольших доз кортикостероидов ($\leq 5 \text{ мг/сут}$). Выбор данного способа назначения кортикостероидов должен быть обоснованным и индивидуальным.

Если кортикостероиды противопоказаны, то в качестве первой линии терапии следует использовать либо в/в иммуноглобулины, либо анти-D иммуноглобулины. Эксперты ASH внутривенные иммуноглобулины рекомендуют вводить однократно в дозе 1 г/кг; эта доза может быть повторена при необходимости. Если требуется быстрое увеличение количества тромбоцитов, то могут использоваться в/в иммуноглобулины, в том числе, в комплексе с кортикостероидами [3].

Эксперты Международного консенсуса рекомендуют пациентам, не ответившим на терапию преднизолоном, имеющим противопоказания к кортикостероидам или с тяжелыми кровотечениями, высоким риском кровотечений, перед планируемым оперативным вмешательством два режима введения в/в иммуноглобулинов: 1 г/кг 1 или 2 последовательных дня или 0,4 г/кг в течение 5 дней или анти-D иммуноглобулин (50–75 мкг/кг однократно) [4].

Важно отметить, что для внутривенных иммуноглобулинов типичным является начало подъема числа тромбоцитов уже на следующий день после первого введения, что делает такое лечение методом выбора при необходимости быстрого достижения безопасного числа тромбоцитов. В связи с этим плановое систематическое применение внутривенных иммуноглобулинов для лечения ИТП не рекомендуется и их применение целесообразно зарезервировать для таких ситуаций, когда они являются наиболее эффективной терапией, например, перед оперативными вмешательствами, в том числе перед спленэктомией, удалением зуба или в случае травмы.

Основными побочными эффектами внутривенных иммуноглобулинов являются инфузионные реакции в виде головной боли, ознобов и повышения температуры, редкие случаи асептического менингита. Существует риск тромбозов, вызванный резким повышением вязкости крови или по причине сопутствующей (сердечной) патологии и склонности больных ИТП к тромботическим осложнениям. Редким осложнением является развитие острого внутрисосудистого гемолиза, обусловленного присутствием изогемагглютининов α и, реже, β . Описано развитие нейтропении после внутривенного введения иммуноглобулинов у пациентов с ИТП, возможно, за счет усиления агрегации лейкоцитов и апоптоза нейтрофилов под действием в/в иммуноглобулина.

Что касается анти-D иммуноглобулина, то не следует забывать, что он эффективен только у резус-положительных и несplenэктомированных пациентов. При использовании стандартного режима лечения (50 мкг/кг) подъем тромбоцитов достигается медленнее, чем при введении в/в иммуноглобулинов, но количество ремиссий сходно. Повышенные дозы анти-D иммуноглобулина (75 мкг/кг) позволяют достичь практически такого же темпа подъема тромбоцитов, как и при лечении в/в иммуноглобулинами. В Российской Федерации препаратов анти-D иммуноглобулина, зарегистрированных для внутривенного введения нет.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов и ритуксимаб эксперты Международного консенсуса не рекомендуют применять в 1 линии терапии ИТП.

Практическое значение имеют рекомендации целевого количества тромбоцитов для пациентов с ИТП при выполнении хирургических и других медицинских вмешательств [4]. Как видно из *таблицы 2*, при проведении малых оперативных вмешательств и спленэктомии, достаточным является уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, а больших — $\geq 80 \times 10^9/\text{л}$. Естественные роды нормально протекают при количестве тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Если пациенту показана антикоагулянтная терапия, то при уровне тромбоцитов $\geq 30\text{--}50 \times 10^9$, он может принимать в полных дозах один дезагрегант или один антикоагулянт (1 антитромбоцитарный препарат, варфарин или таргетный оральные антикоагулянт). При необходимости проведения двойной терапии (2 дезагреганта или 1 дезагрегант + варфарин) уровень тромбоцитов должен быть в пределах $50\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 2.

Таргетное количество тромбоцитов для пациентов с ИТП при выполнении хирургических и других медицинских вмешательств [4]

Тип вмешательства	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Профилактическая стоматология (чистка зубов)	≥ 20 до 30×10^9
Простое удаление зуба	$\geq 30 \times 10^9$
Сложное удаление зуба	$\geq 50 \times 10^9$
Региональная дентальная анестезия	$\geq 30 \times 10^9$
Малые оперативные вмешательства	$\geq 50 \times 10^9$
Большие операции	$\geq 80 \times 10^9$
Спленэктомия	$\geq 50 \times 10^9$
Естественные роды	$\geq 50 \times 10^9$
Один антиагрегантный препарат или антикоагулянт	≥ 30 до 50×10^9
Двойная антиагрегантная или антикоагулянтная терапия	≥ 50 до 70×10^9

При жизнеугрожающих кровотечениях, для быстрого увеличения количества тромбоцитов (ближайшие 24 часа), рекомендуется использовать комбинацию внутривенных кортикостероидов с внутривенными иммуноглобулинами (класс рекомендаций А, уровень убедительности доказательств III). Кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины подавляют способность иммунной системы удалять тромбоциты, покрытые антителами, поэтому при их одновременном использовании эффективность гораздо выше. При крайне тяжелых кровотечениях, в частности, при внутричерепных кровоизлияниях, возможно применение концентратов тромбоцитов. По результатам одного ретроспективного анализа, совместное назначение концентратов тромбоцитов и внутривенных иммуноглобулинов привело к быстрой остановке кровотечения, существенному приросту количества тромбоцитов с минимальными побочными эффектами [13]. В тех ситуациях, когда нет ответа на кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины и трансфузии концентратов тромбоцитов, могут быть успешно использованы агонисты рецепторов тромбопоэтина (рТПО). Дополнительные лечебные опции включают анти-D иммуноглобулин, винкристин, винбластин, антифибринолитики (транексамовая кислота, ϵ -аминокапроновая кислота) в комбинации с препаратами первоначальной терапии и, в редких случаях, спленэктомии.

Следующий вопрос № 6, который был поставлен перед экспертами ASH [3]:

— Показаны ли взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., зависимым от кортикостероидов или не ответившим на кортико-

стероиды, агонисты рецепторов тромбопоэтина?

Рекомендация 6

— Да, взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., зависимым от кортикостероидов или не ответившим на кортикостероиды, показано назначение агонистов рецепторов тромбопоэтина (эльтромбопаг или ромиплостим).

Обновленные рекомендации международного консенсуса аналогичны. Агонисты рТПО (ромиплостим, аватромбопаг, эльтромбопаг) — предпочтительный метод 2-й линии терапии, у пациентов с ИТП, не ответивших на кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины (класс рекомендаций А, уровень убедительности доказательств II).

Именно с этими препаратами сегодня связаны все самые оптимистические надежды в лечении пациентов с ИТП. Действие агонистов рТПО основано на принципиально ином механизме, а именно стимуляции мегакариопоэза посредством воздействия на рецепторы тромбопоэтина. Они увеличивают продукцию тромбоцитов и компенсируют их повышенное разрушение, изменяют активность Т- и В-регуляторных лимфоцитов с восстановлением иммунной толерантности. Длительный ответ, наблюдаемый на агонисты рТПО, — результат восстановления иммунных клеточных популяций. Агонисты рТПО применяются не только во 2-й, но и в последующих линиях терапии, т. е. у больных после спленэктомии, при рефрактерных формах. Начиная с 2004 г. проводились многочисленные клинические рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности агонистов рТПО. Назначение агонистов рТПО сопровождалось восстановлением числа тромбоцитов

у большинства пациентов с устойчивостью к стандартным методам лечения. Эти препараты зарекомендовали себя у значительной части больных, потерявших ответ на кортикостероиды или с рецидивом после спленэктомии, что позволяло длительно и безопасно поддерживать целевой уровень тромбоцитов.

Чем это можно объяснить? Одним из объяснений может быть то, что агонисты рТПО, в отличие от иммуносупрессивного воздействия кортикостероидов и спленэктомии, обладают иммуномодулирующим действием. Они способны моделировать биологический эффект эндогенного тромбопоэтина. Ромиплостим и элтромбопаг отличаются по региону взаимодействия с рецептором тромбопоэтина. Так, ромиплостим связывается с тромбопоэтиновым рецептором, а элтромбопаг с трансмембранным доменом тромбопоэтинового рецептора. Возможно, именно этим можно объяснить отсутствие между ними перекрестной резистентности — в случае неэффективности одного из препаратов переключение на терапию другим препаратом приводило к быстрому достижению устойчивого ответа.

Агонисты рТПО обеспечивают высокую частоту ответа (> 60 %) как у неспленэктомированных, так и у спленэктомированных пациентов с ИТП. Ответ сохраняется до 6–8 лет.

Рекомендуемая начальная доза ромиплостима 1,0 мкг/кг (может достигать 3,0 мкг/кг) подкожно 1 раз в неделю с постепенным увеличением до 10 мкг/кг (максимальная доза к 10 неделе терапии) под контролем уровня тромбоцитов (целевой уровень $50 \times 10^9/\text{л}$). По результатам основных исследований, средняя еженедельная доза препарата, способная поддерживать целевой уровень тромбоцитов, составила 3–5 мкг/кг. Если количество тромбоцитов не достигает целевого уровня после 4 недель применения еженедельной дозы ромиплостима, равной 10 мкг/кг, его рекомендуется отменить. В случае субоптимального тромбоцитарного ответа можно использовать низкие дозы ромиплостима (3–5 мкг/кг) в сочетании с преднизолоном. Если ответ потерян, следует провести тестирование на выявление антител к ромиплостиму.

Анализ исследований результативности применения ромиплостима свидетельствует о том, что его эффективность не зависит от возраста. Однако отмечается, что у пациентов в возрасте ≥ 65 лет показатель тромбоцитарного ответа умеренно пре-

вышал таковой в возрасте < 65 лет [14]. Время до достижения тромбоцитарного ответа было короче при назначении дозы ромиплостима 3 мкг/кг, чем 1 мкг/кг (1 неделя vs. 2 недель) [15]. Ответы оставались стабильными в течение ≥ 3 недель у 82 % больных без изменения дозы, а у пациентов с тромбоцитарным ответом $> 50 \times 10^9/\text{л}$ — у 92 % (уровень убедительности доказательств III). Предиктором ответа считается также низкий уровень эндогенного тромбопоэтина.

D. V. Cines et al. [16] опубликован анализ 13 завершенных клинических исследований оценки эффективности ромиплостима у взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией, наблюдавшихся в период с 2002 по 2014 год (5 контролируемых исследований: одно — II фазы, четыре — III фазы, 5 исследований с одной группой, 2 открытых, 1 исследование посвящено оценке состояния костного мозга). В исследования были включены > 1000 пациентов, которые получали ромиплостим (основная группа) или плацебо, или стандартное лечение (контрольная группа). Кроме того выделены 2 подгруппы (1 подгруппа — 395 спленэктомированных, 2 подгруппа — 716 неспленэктомированных пациентов), сопоставимых по возрасту и полу. Спленэктомированные пациенты имели большую продолжительность иммунной тромбоцитопении, чем пациенты с сохраненной селезенкой (медиана 8,7 и 1,6 лет) и более низкое количество тромбоцитов (медиана $14 \times 10^9/\text{л}$ и $19,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно у спленэктомированных и неспленэктомированных). Согласно объединенному анализу, эффективность ромиплостима была гораздо выше, чем результаты лечения в группе контроля. Причем тромбоцитарный ответ (целевой уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) регистрировался в обеих подгруппах, однако среди спленэктомированных пациентов он составил 82 %, а неспленэктомированных — 91 % ($p < 0,001$) (уровень убедительности доказательств Ib-III). Стабильный тромбоцитарный ответ сохранялся в течение 9–12 недель в обеих подгруппах больных. Авторы обращают внимание на то, что медиана количества тромбоцитов поддерживалась в рамках целевого диапазона ($50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$) вне зависимости от наличия в анамнезе спленэктомии. На фоне терапии ромиплостимом в обеих подгруппах удалось уменьшить дозы или полностью отказаться от иммуносупрессивной терапии, включая глюкокортикостероиды, азатиоприн и даназол.

В целом безопасность применения ромиплостима у пациентов, перенесших спленэктомию, и с сохраненной селезенкой сопоставима. Однако использование средств экстренной терапии, частота геморрагических нежелательных явлений и инфекций чаще наблюдались у больных с удаленной селезенкой. И еще два немаловажных факта. Подъем уровня тромбоцитов до целевого уровня у спленэктомированных больных регистрировался к 4 неделе, а у неспленэктомированных — к 3 неделе, средняя доза ромиплостима составила 3 и 2 мкг/кг соответственно [16, 17].

Таким образом, ромиплостим эффективен у пациентов с ИТП, как до, так и после спленэктомии. Однако назначение ромиплостима больным, не ответившим на первичную терапию, т. е. в качестве 2 линии, более обоснованно, чем применение его в рецидиве после спленэктомии.

Элтромбопаг назначается по 25 или 50 мг/сут, максимальная доза 75 мг/сут внутрь каждые 24 часа. Суточная доза снижается при количестве тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов без нарушения функции печени и лиц азиатского происхождения начальная доза может быть 75 мг/сут. Если после 4 недель терапии тромбоцитарный ответ на максимальную дозу элтромбопага не получен, рекомендуется его отмена.

В литературе описано успешное применение элтромбопага у больных с впервые выявленной и персистирующей ИТП. Различий в ответе не было, хотя при впервые выявленной ИТП тромбоцитарный ответ составил 93,3 %, полных ремиссий — 86,7 %, в то время как при персистирующей — 83,3 % и 80 % соответственно [18]. Эффективность элтромбопага при хронической ИТП продемонстрирована в работе Cheng G. et al. [19]. В исследование было включено 196 взрослых ранее леченых пациентов с уровнем тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, которые были разделены на 2 группы. В 1 группе пациенты получали стандартную терапию+элтромбопаг 50 мг/сут, во 2-й — стандартную терапию+плацебо в течение 6 мес. Тромбоцитарный ответ в 1 группе больных составил 79 %, во 2-й — 28 %. У 18 и 40 % больных (соответственно) потребовался переход на терапию спасения. По данным Brynes R. K. et al. (исследование EXTEND), на фоне применения

элтромбопага, количество тромбоцитов к 2-й неделе достигало $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и сохранялось в течение всего периода лечения (медиана 2, 37 года). Ответ достигнут у 85,8 % пациентов, а у 52 % — стойкий (≥ 25 недель). Низкое количество тромбоцитов ($< 15 \times 10^9/\text{л}$), более ранняя терапия и/или спленэктомия приводили к снижению ответа. По результатам других исследовательских групп, при стартовой дозе элтромбопага 50 мг/сут, частота ответа варьировала от 50 до 88,8 % [20]. Были сообщения о том, что медиана тромбоцитарного ответа на элтромбопаг составляет 75,2 % на 15 мес. терапии, однако через 2 недели после отмены препарата уровень тромбоцитов возвращался к исходным значениям [21]. Более низкое количество ответов наблюдалось среди пациентов, перенесших спленэктомию.

Перед экспертами был поставлен вопрос — какой препарат предпочтительнее элтромбопаг или ромиплостим? При подготовке рекомендаций были проанализированы все системные обзоры и клинические исследования по оценке эффективности ромиплостима и элтромбопага. Прямых сопоставлений эффективности препаратов найдено не было. Эксперты ссылаются на 2 системных анализа непрямого сравнения эффективности препаратов (ромиплостим vs. плацебо, элтромбопаг vs. плацебо). Наиболее показательны результаты одного непрямого сравнения, растянутого по времени наблюдения за пациентами. Первичные результаты были опубликованы Cooper K. L. et al. в 2012 г., а завершено — в 2014 г. [22, 23]. Оценивался общий тромбоцитарный ответ и его длительность. Как видно из *таблицы 3*, в группах пациентов, получавших ромиплостим или элтромбопаг как общий ответ, так и стойкий тромбоцитарный ответ были гораздо выше, чем среди больных, получавших плацебо. Что касается эффективности двух агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, то на фоне применения ромиплостима выявлено достоверное преимущество в достижении общего тромбоцитарного ответа по сравнению с элтромбопагом. Так, при первичном анализе общий ответ составил 83 % среди пациентов, получавших ромиплостим и 57 % — элтромбопаг [22]. Различия сохранялись при наблюдении за больными в течение 2 лет (83 % и 67 % соответственно) (*таблица 3*).

**Эффективность ромиплостима и элтромбопага при ИТП:
результаты непрямого сравнения**

Показатели	Ромиплостим	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо
Пациенты, n	83	42	135	62
Общий ответ, n/%	69 (83)	3 (7)	77 (57)	7 (11)
ОШ и 95 % ДИ	0,11 (0, 02–0,66) [p=0, 01]			
Стойкий ответ, n/%	41 (49)	1 (2)	57 (42)	4 (6)
ОШ и 95 % ДИ	0, 15 (0, 01–1, 88) [P=0, 08]			
	Cooper K. L., Fitzgerald P., Dillingham K. et al., 2012 [14]			
Пациенты, n	83	42	135	62
Общий ответ, n/%	69 (83)	3 (7)	91 (67)	8 (13)
ОШ и 95 % ДИ	0,15 (0,02–0,84)			
Стойкий ответ, n/%	41 (49)	1 (2)	63 (47)	4 (6)
ОШ и 95 % ДИ	0,20 (0,01–2,13)			
	Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R., 2014 [15]			

Примечание. ОШ — отношение шансов и 95 %; ДИ — 95 % доверительный интервал.

Однако не получено достоверных различий в исследуемых группах по продолжительности тромбоцитарного ответа (отношение шансов 0,2, 95 % ДИ 0,01–2,13) [23].

Не было обнаружено никаких различий в исходах ответа, частоте кровотечений и времени прекращения или уменьшения дозы кортикостероидов. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) улучшают качество жизни у пациентов, которые отвечают на лечение, снижают утомляемость. Полученные данные позволяют сделать заключение об отсутствии различий в эффективности ромиплостима и элтромбопага.

При выборе препарата (элтромбопаг или ромиплостим?) необходимо учитывать индивидуальные предпочтения пациента — либо еженедельные подкожные инъекции (ромиплостим), либо ежедневное использование перорального препарата (элтромбопаг принимается внутрь каждые 24 часа за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи). Важно обратить внимание на то, что между приемами элтромбопага и других лекарственных препаратов и продуктов, содержащих витамины, поливалентные катионы (железо, кальций, алюминий, магний, селен, цинк), антацидов, молочных продуктов, интервал должен составлять не менее 4 ч.

Пациент также должен знать, что возможно самостоятельное введение ромиплостима при

стабильном уровне тромбоцитов в диапазоне от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $200,0 \times 10^9/\text{л}$ и стабильной дозе препарата в течение 1 месяца. Диетические ограничения для пищевых продуктов и поливалентных катионов, таких как кальций, при применении элтромбопага могут быть обременительными для пациентов и поэтому могут повлиять на его решение.

В Российской Федерации оба препарата применяются в терапии ИТП уже в течение нескольких лет, врачам хорошо известны их основные характеристики и возможные нежелательные явления. Как видно из *таблицы 4*, на фоне применения ромиплостима и элтромбопага наблюдаемые нежелательные явления во многом сходны. Вызывало беспокойство увеличение ретикулинового фиброза (при длительном применении описан и фокальный коллагеновый) в костном мозге, однако риск развития клинически значимого фиброза костного мозга оказался крайне мал [24, 25]. Фиброз костного мозга был зарегистрирован у 6,9 % больных, получавших ромиплостим, и у 3,8 % — элтромбопаг, но больные продолжали лечение, а после завершения терапии наблюдалось его обратное развитие [14, 26].

Исследования костного мозга не являются обязательными до начала терапии агонистами rTPO, но необходим регулярный контроль показателей крови. Биопсия костного мозга должна быть выполнена, если нет ответа на

лечение в течение ожидаемого срока или если появляются сомнения в диагнозе.

На фоне терапии агонистами рТПО описывают флуктуацию уровня тромбоцитов. На сегодняшний день стандартного определения этого осложнения нет. Но, вероятно, флуктуацию уровня тромбоцитов можно определить

как снижение их количества $< 30 \times 10^9/\text{л}$ или, наоборот, повышение $> 400 \times 10^9/\text{л}$ каждые 2 недели в течение месяца, или подъем до уровня $> 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение недели при отсутствии дополнительной сопроводительной терапии.

Таблица 4.

Основные нежелательные явления ромиплостима и элтромбопага

Ромиплостим	Элтромбопаг
Головная боль — 31 %	Головная боль — 26 %
Тошнота, диарея, боли в животе — 24 %	Тошнота, диарея, боли в животе — 14 %
Инфекции назофарингеальные и верхних дыхательных путей — 21 %	Инфекции назофарингеальные и верхних дыхательных путей — 23 %
Артериальные или венозные тромбозы — 6 %	Артериальные или венозные тромбозы — 6 %
Фиброз костного мозга (увеличение образования ретикулина) — 6,9 %	Фиброз костного мозга (увеличение образования ретикулина) — 3,8 %
Слабость, утомляемость — 24 % Боль в суставах — 20 %	Повышение активности АЛТ и АСТ — $< 15\%$, билирубина — 4 % ($\gamma 3\%$ причина отмены)
Покраснение, боль в месте инъекции, гематома в месте инъекции, дерматит	Катаракта, кровоизлияние в конъюнктиву
Петехиальная сыпь — 17 %	Повышает биодоступность статинов, усиливает действие опиоидных анальгетиков, НПВС
Флуктуация уровня тромбоцитов	Флуктуация уровня тромбоцитов

Но есть и различия по нежелательным явлениям. Так, элтромбопаг оказывает гепатотоксическое действие, поэтому требуется осторожность при применении его у пациентов с заболеваниями печени. При умеренных и тяжелых заболеваниях печени элтромбопаг следует применять в начальной дозе 25 мг/сут и под тщательным контролем функциональных тестов печени. Определение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и содержания билирубина проводят перед началом лечения, каждые 2 недели во время периода коррекции дозы и ежемесячно после установления постоянной дозы. Элтромбопаг следует отменить, если значение АЛТ превысило верхнюю границу нормы в 3 раза и прогрессирует, или сохраняется в течение 4 недель и более, или сопровождается повышением содержания прямого билирубина, или появляются клинические симптомы заболевания печени, или развивается декомпенсация функции печени. Возобновление терапии элтромбопагом не рекомендуется. Увеличение активности трансаминаз на фоне терапии элтромбопагом, безусловно, требует внимания, однако

это нежелательное явление было редким, в большинстве случаев умеренным и обратимым и в целом не влияло на эффективность. Описано развитие катаракты и кровоизлияний в конъюнктиву, а также взаимодействие элтромбопага с другими лекарственными препаратами (таблицы 4).

Учитывая отсутствие различий в количестве стабильных тромбоцитарных ответов, отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности ромиплостима и элтромбопага, в целом сходство нежелательных явлений, а увеличение активности трансаминаз на фоне терапии элтромбопагом в большинстве случаев было умеренным и обратимым, эксперты предлагают основываться на предпочтениях пациента.

В рекомендациях Международного консенсуса представлен аватромбопаг — еще один агонист рТПО, который, как и элтромбопаг, связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтинового рецептора. Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к увеличению продукции тромбоцитов. Препарат одобрен

FDA для лечения взрослых больных с хронической ИТП. Назначается внутрь по 20 мг ежедневно под контролем уровня тромбоцитов, максимальная доза 40 мг. Аватромбопаг не взаимодействует с пищей или катионами, как элтромбопаг, и при его использовании нет необходимости контролировать функцию печени. По результатам клинического исследования 2 фазы, 93 % пациентов с хронической ИТП к 7 дню от начала приема аватромбопага в дозе 20 мг достигали целевого уровня тромбоцитов, который сохранялся в течение 6 мес. [27]. В рандомизированном исследовании 3 фазы аватромбопаг в дозе 20 мг/сут применялся в течение 24 недель. Тромбоцитарный ответ был получен к 8 дню у 66 % больных и сохранялся > 12 мес. [28].

При обсуждении 2 линии терапии, перед экспертами ASH, было поставлено 3 вопроса [3]:

— *Взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., которые не ответили на кортикостероиды или являются зависимыми от кортикостероидов, лучше выполнить спленэктомию или назначить агонисты рТПО?*

Рекомендация 7

— Можно выбрать любую опцию, т. е. или выполнить спленэктомию, или назначить агонисты рТПО (условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств). Пациенты, которые считают приоритетом избегание длительного применения лекарственных препаратов, могут предпочесть спленэктомию. Пациенты, которые хотят избежать операции, могут предпочесть агонисты рТПО.

— *Следует ли взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., которые не ответили на кортикостероиды или являются кортикостероид-зависимыми, выполнить спленэктомию или целесообразнее терапия ритуксимабом?*

Рекомендация 8

— Эксперты рекомендуют ритуксимаб, а не спленэктомию (условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств).

В то же время важно, подчеркивают эксперты, мнение пациентов. Тем, которые хотят избежать операции, можно предпочесть назначение ритуксимаба. Пациентам, которые отказываются от лекарственных препаратов и для которых более важен долговременный ответ, следует выполнить спленэктомию.

— *Взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., которые не ответили на кортикостероиды или являются кортикостероид-зависимыми, предпочтительнее назначить в качестве второй линии терапии ритуксимаб или агонисты рТПО?*

Рекомендация 9

— Взрослым пациентам с ИТП длительностью ≥ 3 мес., которые не ответили на кортикостероиды или являются кортикостероид-зависимыми, рекомендуется назначить агонисты рТПО, а не ритуксимаб. Ритуксимаб — 3 линия терапии, при отсутствии ответа на агонисты рТПО.

Однако этот вопрос также требует обсуждения с пациентом. Если для пациента более важен долговременный ответ, то следует назначить агонисты рТПО, а если пациент против длительного медикаментозного лечения, то ритуксимаб.

Рекомендации 7–9 являются результатом оценки альтернативных методов лечения ИТП. Каждый из этих методов лечения может быть успешно применен во второй линии терапии и поэтому выбор лечения должен быть персонифицирован и обсужден с пациентом для выяснения его предпочтений. Учитывая крайне малое количество многоцентровых клинических исследований, экспертами были проанализированы результаты одноцентровых исследований по оценке эффективности спленэктомии, ритуксимаба и агонистов рТПО. Важен учет длительности ИТП, частоты эпизодов кровотечения, требующих госпитализации, сопутствующих заболеваний, возраста пациента, медико-социальной поддержки, стоимости и доступности лекарственных препаратов. Немаловажным является безопасность того или иного метода, и это также нужно обсудить с больным.

Выше уже были представлены данные по эффективности агонистов рТПО. Однако нельзя не отметить еще один немаловажный факт. При достижении тромбоцитарного ответа (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л) и сохранении его в течение 6–12 месяцев без сопутствующей терапии и геморрагий, можно начинать постепенное снижение дозы препаратов. При этом часть пациентов могут отменить терапию, т. е. существует возможность длительного поддержания тромбоцитарного ответа после прекращения терапии агонистами рТПО. Основными показаниями для начала снижения дозы могут выступать следующие — достижение полной

ремиссии, достижение гемостатического уровня тромбоцитов и эффективность небольших доз агонистов рТПО. Отмену рекомендуется проводить медленно с постепенным титрованием дозы. Предлагаются различные варианты отмены ромиплостима — постепенное снижение дозы в течение ≥ 3 недель, снижение по 0,5 мкг/кг еженедельно, затем по 0,5 мкг/кг ежемесячно, снижение по 1 мкг/кг каждые 2 недели. Дозу элтромбопага снижают на 10–20 % каждые 4 недели. Целью является полная отмена препаратов при сохранении стабильного ответа на терапию (уровень тромбоцитов от 50 до 100×10^9 /л).

Сохранение ответа после отмены агонистов рецепторов тромбопоэтина у пациентов с хронической ИТП подтверждается результатами многочисленных исследований. Как видно из *таблицы 5*, у 15–29 % больных с хронической ИТП ответ после отмены агонистов рТПО сохранялся от 6 до 33 месяцев.

Newland A. et al. [29] опубликованы результаты интервенционного исследования 2 фазы,

в котором оценивались тромбоцитарный ответ и частота ремиссии у взрослых пациентов, страдавших ИТП, диагноз которой был установлен за ≤ 6 месяцев до включения в исследование, и которые получали ромиплостим длительно — до 12 месяцев. Начальная доза препарата составила 1 мкг/кг, а затем корректировалась еженедельно до достижения количества тромбоцитов $50\text{--}200 \times 10^9$ /л. При количестве тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л начинался период постепенного снижения дозы препарата до 0 при сохранении целевого уровня тромбоцитов. Согласно полученным результатам, медиана времени до достижения тромбоцитарного ответа составила 2,1 недели, а медиана недельной дозы ромиплостима — 2,6 мкг/кг. Тромбоцитарный ответ (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л) достигнут у 93 % пациентов, у 61 % пациентов он сохранялся в течение 11 месяцев. Более важно, что у 32 % пациентов количество тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9$ /л сохранялось после отмены ромиплостима в течение 24 недель.

Таблица 5.

Длительность ответа после отмены агонистов рецепторов тромбопоэтина у пациентов с хронической ИТП

Авторы	Больные, n	Отмена агонистов рТПО	
		Длительный ответ, n (% от всех больных)	Медиана наблюдения, мес.
Newland A. et al. Haematologica 2011; 96:98	—	4	29,5
Ghadaki B. et al. Transfusion 2013; 53:2807	31	5 (16)	9,5
Gonzalez-Lopez T. et al. Am J Hematol. 2015; 90(3): E40-E43	—	26 (53)	>6
Bussel J. et al. Blood 2013; 122:328	—	27	>6
Stasi R. et al. Blood 2013; 122:1074	38	11 (29)	6
Mahevas M. et al. Br J Haematol 2014; 165:865	54	8 (15)	13,5 (6–26)
Crvinek L. et al. Int J Hematol 2015; 102:7	46	11 (24)	33 (17–54)
Marshall A. L. et al. Haematologica. 2016; 101(12): e476-e478	—	28%	32

При невозможности полной отмены агонистов рТПО целью может быть максимальная минимизация дозы препаратов, позволяющей поддерживать количество тромбоцитов $> 30\text{--}50 \times 10^9$ /л с минимальными геморрагическими проявлениями и минимальными побочными явлениями.

Таким образом, в качестве второй линии терапии пациентам с ИТП длительностью

≥ 3 мес. (персистирующая или хроническая) следует отдать предпочтение агонистам рТПО, которые позволяют добиться длительного тромбоцитарного ответа с возможностью его сохранения после их отмены.

Немаловажным фактом является эффективность повторного использования агонистов рТПО в случае рецидива ИТП. При этом частота и тяжесть побочных эффектов не увеличивает-

ся. Кроме того, получены убедительные доказательства того, что в случаях непереносимости, первоначальной или развившейся резистентности к одному из препаратов — агонистов рецепторов тромбозина, возможна замена одного на другой, т. е. ромиплостим — элтромбопаг или, наоборот, элтромбопаг-ромиплостим. Переключение эффективно у 50–80 % пациентов, что приводит к эрадикации флуктуации уровня тромбоцитов у 54 % пациентов и разрешению нежелательных явлений у всех (уровень доказательности IIb). Когда переключение было вызвано побочными эффектами или предпочтениями пациента, тромбоцитарный ответ составил 100 % (уровень доказательности III).

При подготовке рекомендаций по применению спленэктомии, в связи с отсутствием проспективных исследований, были проанализированы результаты ретроспективных исследований, опубликованных после 2004 г. Спленэктомия — это, как и агонисты рТПО, так и ритуксимаб, один из возможных вариантов 2 линии терапии ИТП.

Если принято решение о выполнении спленэктомии, то, по мнению экспертов, предпочтительна лапароскопическая спленэктомия, которая требует более короткой госпитализации и сопровождается меньшей кровопотерей, а эффективность ее сходна с лапаротомией. Перед операцией количество тромбоцитов должно быть более $50 \times 10^9/\text{л}$. В то же время, некоторые исследователи успешно проводили лапароскопическую спленэктомию при уровне тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ [30]. Стероиды, внутривенные иммуноглобулины и агонисты рТПО могут использоваться для повышения уровня тромбоцитов перед оперативным вмешательством. Спленэктомия должна выполняться опытным хирургом, который не пропустит дополнительные доли селезеночной ткани [3, 4]. Общий ответ после выполнения спленэктомии достигает 90 %, хотя эти данные могут быть преувеличены за счет спонтанной ремиссии в ряде случаев [30–32]. Ответ сохраняется в течение 10 лет у 78 % больных [32], однако у 20–30 % больных в течение первых 2 лет развиваются рецидивы [33], а у 19 % больных спленэктомия не эффективна [31].

Следует помнить, что спленэктомии сопровождается развитием осложнений различной степени тяжести (тромбозы, инфекции и др.). В целом частота осложнений, связанных с оперативным вмешательством, составляет 12,8 %. Чаще послеоперационные осложнения

и рецидивы встречаются у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, у ослабленных пациентов и при выявлении сопутствующей патологии [34]. Поэтому у этой категории больных вряд ли стоит обсуждать этот метод лечения.

Кумулятивная частота тромбозов портальной системы, по данным Boyle S, et al. [35], после спленэктомии составила 1,6 %, а тромбозов глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии — 4,3 %. По результатам другого исследования [36], ежегодная частота тромбозов после спленэктомии составила 2,9 %. Причем пациенты, как в раннем постспленэтомическом периоде (< 90 дней), так и в позднем (≥ 90 дней), имеют высокий риск артериальных и венозных тромбозов. Поэтому всем пациентам в послеоперационном периоде рекомендуется тромбопрофилактика, которая должна проводиться до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Артериальные и венозные тромбозы с частотой 6,6 % и 10,2 % (соответственно) встречаются в течение 5 лет [37].

Спленэктомия сопряжена с риском развития инфекционных осложнений (пневмония, менингит, септицемия). Этот риск особенно высок среди пациентов, получивших до спленэктомии множество курсов иммуносупрессивной терапии. Наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Кумулятивная частота сепсиса составила 11,1 %, при этом в ранний послеоперационный период (< 90 дней) — 2,6 % (отношение шансов 3,3 [ДИ 2,4–4,6]), в поздний (≥ 90 дней) — 3,8 % (отношение шансов 1,6 или 3,1 в зависимости от числа коморбидностей). Высокий риск тяжелых инфекций после спленэктомии сохраняется длительное время (≥ 10 лет). Поэтому пациентам, планируемому на операцию, требуется профилактическая вакцинация за 2 недели до спленэктомии и в течение последующей жизни: поливалентная пневмококковая вакцина к *Streptococcus pneumoniae* подкожно каждые 5 лет; сезонная противогриппозная вакцинация; четырехвалентная комбинированная менингококковая вакцина с ревакцинацией каждые 3–5 лет. Кроме того, показано профилактическое назначение антибиотиков (от 3 до 6 мес. после спленэктомии прием амоксициллина или эритромицина). Более длительный прием показан при высоком риске инфекций (пожилые и ослабленные пациенты), пациентам с плохим ответом на вакцинацию. Риск развития инфекций с течением времени может

снизиться, но не исчезает, несмотря на антибиотикопрофилактику и вакцинацию. Так, примерно, у 4 % больных риск сепсиса существует в течение последующих 30 лет [4, 36].

В когортном исследовании в США, проведенном S. Kristinsson (2014), было установлено, что спленэктомизированные пациенты имели повышенный риск развития солидных злокачественных новообразований (пищевод, толстый кишечник, легкие, поджелудочная железа) и гематологических опухолей (лимфомы, множественная миелома, острые и хронические лейкозы).

Существуют ли предикторы ответа на спленэктомию? Ретроспективный анализ различных факторов (возраст, пол, уровень тромбоцитов при диагностике ИТП, антитромбоцитарные антитела, время от первичной диагностики до спленэктомии, ответ на внутривенные иммуноглобулины и кортикостероиды, кинетика тромбоцитов) не выявил предикторов устойчивого ответа на спленэктомию [31, 34, 36]. Хуже результаты в пожилом возрасте (≥ 60 лет). Проведение операции, у этой категории больных, сопровождается достоверным увеличением частоты рецидивов и послеоперационных осложнений. Не следует забывать об ослабленных и имеющих сопутствующие заболевания пациентах, которые также имеют высокий риск ранних рецидивов после выполнения спленэктомии. По мнению Sarpatwary A. et al. [38], в качестве предиктора можно рассматривать выявление селезеночного типа секвестрации. Для этих целей применяют метод сканирования аутологичных тромбоцитов, меченных индием. Однако этот метод не нашел широкого распространения в клинической практике. В то же время при печеночном/смешанном типе секвестрации тромбоцитов результаты спленэктомии хуже.

В отношении спленэктомии эксперты, основываясь на анализе литературных данных и учитывая вероятность развития ремиссии у пациентов с длительностью заболевания < 12 мес., рекомендуют выжидательную тактику (может быть рекомендована ≥ 12 –24 мес. от момента диагностики ИТП). Между тем, ритуксимаб, как выяснилось, более эффективен при ИТП < 12 мес. Поэтому при длительности ИТП > 12 мес. выбор сводится к двум опциям — агонисты рТПО или спленэктомия.

Что касается ритуксимаба, то это тоже возможный вариант 2 линии терапии, он может использоваться и при потере ответа или при

неэффективности агонистов рТПО. Ритуксимаб вызывает длительную деплецию пула зрелых В-лимфоцитов, в том числе продуцирующих аутореактивные антитела, что привело к его широкому использованию при аутоиммунных заболеваниях. Ритуксимаб назначается либо в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю, либо 100 мг в/в еженедельно в течение 4 недель; эффективность сопоставима, т. е. использование разных схем (доза, время введения) не влияет на эффективность ритуксимаба. Согласно мета-анализу 5 клинических исследований [39, 40], общий ответ на ритуксимаб составил 57 % (полная ремиссия — 38 %, частичная ремиссия — 19 %). У 38 % больных ремиссия сохранялась в течение 1 года, а у 21 % — 5 лет. Как отмечено в рекомендациях [4], ритуксимаб более эффективен у пациентов в возрасте до 40 лет и женщин с длительностью ИТП менее 1 года, т. е. до перехода в хроническую фазу, что наглядно продемонстрировано в исследовании Marangon M. et al. [41]. Пациенты с более короткой продолжительностью заболевания имели значимо более высокую вероятность достижения ответа ($p = 0,082$); пациенты в возрасте < 40 лет и женщины с большей вероятностью достигали полного ответа ($p = 0,025$ и $p = 0,009$ соответственно). На различия в эффективности ритуксимаба у больных, сгруппированных с учетом пола пациентов и длительности ИТП, указывает и Chapin J. et al. [42]. При длительности ИТП < 12 мес у 52,7 % пациентов наблюдались ответы на ритуксимаб + 3 цикла дексаметазона по сравнению с 15,3 % пациентов с длительностью заболевания > 12 мес ($p = 0,02$). У женщин с длительностью ИТП < 12 месяцев частота длительных ответов составила 78,6 %, у мужчин — 21,2 %. У больных с длительностью ответа на ритуксимаб ≥ 1 года, развитие рецидива, в случае достижения частичной ремиссии, наблюдалось в 53 % случаев, полной ремиссии — 31 % [39].

В другом исследовании, больных с хронической ИТП, не ответивших на кортикостероиды, распределили на 2 группы — спленэктомия или ритуксимаб [42]. Различий в эффективности выявлено не было. Однако частота летальных исходов в группе больных, получавших ритуксимаб, была меньше. У спленэктомизированных пациентов на фоне ритуксимаба наблюдалась тенденция к развитию рецидива раньше, чем у пациентов без спленэктомии. Именно такие результаты явились основанием считать ритуксимаб альтернативой спленэктомии [40, 43].

При 5-летнем наблюдении ремиссия сохранялась у 20–30 % больных. Однако у 40 % больных терапия не эффективна. Не выявлено убедительных предикторов ответа и развития рецидива.

В целом терапия ритуксимабом неплохо переносится. Однако следует помнить об инфузионных реакциях, реактивации HBV, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, кожно-слизистых реакциях, гипогаммаглобулинемии и риске тяжелых инфекций.

В настоящее время ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако в исключительных случаях может использоваться по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

Прямых сравнительных клинических исследований эффективности спленэктомии, ритуксимаба и агонистов рТПО не проводилось. Эксперты при обсуждении рекомендаций ориентировались на результаты непрямого сравнения. Установлено, что частота тромбоцитарного ответа на спленэктомию, агонисты рТПО или ритуксимаб, на 1 месяц терапии, составила 86,7 %, 65,7 % и 62,1 % соответственно. Однако длительных ответов на агонисты рТПО было гораздо больше, чем на ритуксимаб (63,2 % vs. 39,4 %). В свою очередь выявлены преимущества спленэктомии перед ритуксимабом, а именно: длительный ответ — 53,0 % и 39,4 %, ремиссия — 68,8 % и 23,5 % соответственно. Однако существенных различий в частоте тяжелых кровотечений в группах больных, леченных с использованием спленэктомии, агонистов рТПО и ритуксимаба выявлено не было (4,6 %, 3,5 % и 2,2 % соответственно) [3]. Исходя из того, что долговременные ответы чаще наблюдаются при использовании спленэктомии и агонистов рТПО, чем ритуксимаба, эксперты рекомендуют во второй линии терапии применять или спленэктомию или агонисты рТПО. Хотя с учетом длительности заболевания, скорее всего, следует обсуждать следующие показания: ИТП < 12 мес. — агонисты рТПО vs. ритуксимаб; > 12 мес. — агонисты рТПО vs. спленэктомию.

В рекомендациях [3, 4] неоднократно обращается внимание на то, что выбор следует обсуждать с пациентом, объяснив ему суть каждого лечебного подхода и возможные нежелательные явления. Пациенты, которые считают приоритетом избегание длительного применения лекарственных препаратов, могут

предпочесть спленэктомию или ритуксимаб. Пациенты, которые хотят избежать операции, могут предпочесть 4-недельный курс лечения ритуксимабом. В то же время ответ непродолжительный, ремиссия сохраняется только у 20–30 % больных. К тому же, как и при спленэктомии, существует риск тяжелых инфекций.

Пациентам, для которых приоритетом является долговременный ответ, следует предложить два метода — спленэктомию или агонисты рТПО. Однако надо обратить внимание на то, что агонисты рТПО вызывают наилучший ответ при их раннем назначении, т. е. до спленэктомии, при отсутствии ответа на 1 линию терапии. Эффективность раннего назначения аТПО-р (до спленэктомии, при переводе с первой линии терапии), вероятно, обеспечивается обратимостью иммунных нарушений. Серьезным недостатком спленэктомии следует признать частоту и тяжесть различных осложнений, что является основанием ее выполнения на следующем этапе лечения. Больных необходимо информировать о долгосрочных рисках спленэктомии.

Обсуждая преимущества и недостатки, следует отметить, что все три подхода могут применяться во 2 линии терапии ИТП. Между тем нет сомнений в том, что агонисты рТПО предпочтительнее и ритуксимаба, и спленэктомии. Они не обладают иммуносупрессивным действием, их применение позволяет добиться длительных и стойких ремиссий, а у 20–30 % больных существует возможность выздоровления. Спленэктомию продолжает оставаться разумным вариантом лечения для многих пациентов, в том числе для тех, кто ведет активный образ жизни и хочет освободиться от медикаментозного лечения и контроля, а также для пациентов с фульминантным вариантом ИТП, который плохо реагирует на медикаментозную терапию [44]. Но необходимо учитывать долгосрочные риски инфекционных и тромбоэмболических осложнений. Не существует убедительных показаний к проведению спленэктомии у пациентов с длительностью заболевания менее 12 мес., с хронической, резистентной к терапии ИТП без кровотечения, с легким или умеренным кровотечением (степени 0, I, II по ВОЗ). К показаниям следует отнести тяжелую рефрактерную ИТП, не ответившую на агонисты рТПО и ритуксимаб, в некоторых случаях тяжелые кровотечения (степени III, IV по ВОЗ), требующие быстрого подъема тромбоцитов и поддержания их безопасного уровня.

На сегодняшний день уже не вызывает сомнений тот факт, что наиболее убедительна стратегия последовательного назначения: агонисты рТПО — ритуксимаб — спленэктомия. Весьма интересной в этом плане представляется работа Barbara Skores at al., опубликованная в 2018 г. [45]. Авторами были смоделированы 3 стратегии 2 линии терапии ИТП, включивших спленэктомию, агонисты рТПО и ритуксимаб (с дексаметазоном и микофенолатом мофетилом). Причем проведена оценка эффективности шести последовательных подходов к лечению: 1) спленэктомия — ритуксимаб — агонисты рТПО (СРТ), 2) спленэктомия — агонисты рТПО — ритуксимаб (СТР), 3) ритуксимаб — спленэктомия — агонисты рТПО (РСТ), 4) ритуксимаб — агонисты рТПО — спленэктомия (РТС), 5) агонисты рТПО — спленэктомия — ритуксимаб (ТСР), 6) агонисты рТПО — ритуксимаб — спленэктомия (ТРС). Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на три категории: 1) ответившие с уровнем тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ после лечения, который сохранялся в последующем без дальнейшего лечения; 2) ответившие, но количество тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ сохранялось только на фоне терапии и уменьшалось ($< 30 \times 10^9/\text{л}$), если лечение прекращалось; 3) не ответившие больные, количество тромбоцитов не выше $30 \times 10^9/\text{л}$, несмотря на лечение. Сформировано 27 групп пациентов, включивших по 3 группы для каждой из трех категорий ($3 \times 3 \times 3$).

За пациентами следили на протяжении всей их жизни.

Как видно из *таблицы 6*, наибольший срок жизни больных ИТП выявлен при 6-м подходе к лечению «ТРС: агонисты рТПО — ритуксимаб — спленэктомия» — 42,42 года. Самая высокая смертность (обусловленная оперативным вмешательством, тромбозами и постспленэктомическим сепсисом) наблюдалась при применении стратегии «СРТ: спленэктомия — ритуксимаб — агонисты рТПО); длительность жизни — 41 57 лет. Неплохо зарекомендовало себя 4-й подход «РТС: ритуксимаб — агонисты рТПО — спленэктомия; срок жизни пациентов — 42,3 года.

По мнению экспертов Международного консенсуса в качестве альтернативы может быть предложен фостаматиниб — селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы селезенки, который был одобрен FDA в 2018 года для лечения взрослых пациентов с хронической ИТП, не ответивших на предыдущее лечение. В двух рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследованиях фостаматиниб назначался пациентам с хронической ИТП, которые не ответили на спленэктомию, агонисты рТПО и/или ритуксимаб. Медиана длительности ИТП составила 8,5 лет. Начальная доза фостаматиниба 100 мг два раза в день (у не ответивших больных доза увеличивалась до 150 мг два раза в день).

Таблица 6.

Срок жизни пациентов с ИТП с учетом изменения последовательности лечебных подходов во 2 линии терапии

Стратегия лечения — последовательность лечебных методов	Срок жизни пациентов с ИТП, лет
СРТ (спленэктомия-ритуксимаб-агонисты рТПО)	41,57
СТР (спленэктомия-агонисты рТПО-ритуксимаб)	41,52
РСТ (ритуксимаб-спленэктомия-агонисты рТПО)	42,16
РТС (ритуксимаб-агонисты рТПО-спленэктомия)	42,3
ТСР (агонисты рТПО-спленэктомия-ритуксимаб)	41,9
ТРС (агонисты рТПО-ритуксимаб-спленэктомия)	42,42

Общий ответ составил 43 %, но стабильный ответ (тромбоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 из 6 недель) только 18 % против 2 % в группе плацебо ($p = 0,0003$). Однако время до ответа было коротким и составило в среднем 15 дней. У пациентов, ранее получавших агонисты рТПО, частота стабильного ответа составила 17 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями

были артериальная гипертензия и диарея [46].

Приблизительно 20 % пациентов не достигают гемостатического количества тромбоцитов после спленэктомии или не отвечают на медикаментозные лечебные препараты. Некоторые пациенты с ИТП не чувствительны или менее чувствительны к рекомендуемым лечебным подходам. Для таких ситуаций

существует и другие варианты терапии хронической ИТП. Между тем, следует помнить, что некоторые пациенты могут хорошо переносить тяжелую тромбоцитопению (количество тромбоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$) с вполне удовлетворительным качеством жизни. Они отказываются от дальнейшего лечения, ссылаясь на токсичность лекарственных препаратов, отказываются от脾эктомии. В то же время у других пациентов наблюдается существенное снижение качества жизни, возникают кровотечения различной степени тяжести. В этой ситуации необходимость дальнейшей терапии должна обсуждаться с пациентом, следует учитывать баланс эффективность/токсичность терапии.

Однако вначале необходимо провести повторное тщательное обследование больного для уточнения диагноза. Затем у больных, получивших на предыдущих этапах лечения кортикостероиды, агонисты рТПО, ритуксимаб,脾эктомия, нужно оценить адекватность предшествующей терапии (например, была ли использована полная доза агонистов рТПО? Были ли попытки повторного применения агонистов рТПО?). Оценить риски и преимущества дальнейшего лечения. Если нет ответа на один агонист рТПО, то возможен переход на другой (уровень доказательности IIb, III). Оценить возможность脾эктомии, если она еще не выполнена. У пациентов с рецидивом после первоначального ответа на脾эктомия следует провести исследование с целью выявления добавочных селезенки. У некоторых больных может быть полезным применение ритуксимаба в сочетании с преднизолоном.

В дальнейшем рассмотреть другие методы лечения (например, ММФ, азатиоприн, дапсон, даназол). Однако эффективность их не имеет надежных доказательств. Результаты исследований представлены в относительно небольших и неоднородных группах пациентов, без учета длительности заболевания, тяжести и предшествующего лечения, которые могут существенно отличаться от применения этих препаратов в клинической практике. Был проведен систематический обзор опубликованных результатов, и эти лекарственные препараты представлены в рекомендациях с краткими данными об эффективности и безопасности. Никаких рекомендаций в отношении их применения не делается, но они могут быть использованы при отсутствии ответа на все рекомендуемые лечебные подходы.

Азатиоприн — иммунодепрессант из группы антиметаболитов. Назначается внутрь в дозе от 50 до 200 мг в день у взрослых и иногда в сочетании с даназолом. До достижения ответа требуется несколько месяцев (51,2–64,2 %). Однако примерно половина пациентов для поддержания ответа нуждается в постоянной терапии. Азатиоприн является одним из немногих препаратов, считающихся «безопасными» при беременности, без увеличения частоты пороков развития плода и безопасными в период лактации. Его основными побочными эффектами являются тошнота, инфекция (9,9 %), нарушения функции печени, нейтропения и анемия.

Циклофосфамид относится к группе цитостатических противоопухолевых лекарственных средств, обладающих алкилирующего типа действием. Обычная пероральная доза для взрослых от 50 до 200 мг в сутки. Частота ответа при ИТП крайне вариабельна (от 10 % и 70 %). Основные побочные эффекты — нейтропения, инфекции (9,9 %), бесплодие, вторичные злокачественные новообразования и геморрагический цистит. С 2005 года не было зарегистрировано никаких исследований этого агента при ИТП [47].

Циклоспорин А — иммуносупрессивное средство. Обычная начальная доза от 3 до 6 мг/кг в сутки, максимальная — 200 мг. Ответ по состоянию на 1 месяц колеблется от 37,8 % до 56,7 %; длительный ответ — от 23,3 % до 44 %. Основные побочные эффекты циклоспорина А включают гиперплазию десен (6,6 %), гипертонию (11,6 %), нефротоксичность (6,7 %) и тошноту [48]. Он не предназначен для использования во время беременности или кормления грудью.

Даназол — синтетический андроген. Обычная пероральная доза 200–800 мг в сутки для взрослых. В клинических исследованиях через 1 месяц лечения даназолом частота ответа от 23,8 % до 57,9 %. Частота долговременных ответов варьировала от 9,5 % до 96 % [49]. Основные нежелательные явления — нарушение функции печени (16,5 %), увеличением веса (8,4 %), акне (4,2 %), сыпь.

Дапсон — препарат из группы сульфонов, назначается перорально в дозе от 50 до 100 мг ежедневно. Частота ответа при ИТП колеблется от 36 до 63 %, а длительность — от 0 % до 55 % [50]. Лечение обычно хорошо переносится, у 11 % пациентов наблюдается тошнота/рвота.

Микофенолата мофетил (ММФ) — иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфат-

дегидрогеназы. Назначается внутрь от 500 до 2000 мг в сутки. Его эффект при ИТП развивается относительно медленно и через 1 неделю ответ $\approx 15\%$, но через 1 мес. — примерно, у половины пролеченных пациентов [51]. Между тем, некоторые авторы использовали его во 2 линии терапии хронической ИТП. Так, Cooper N. [52] у пациентов с нормальной иммунной системой назначал ММФ 500 мг дважды в сутки с последующим увеличением до 2 г/сут при переносимости. Автор обращает внимание на выявленное преимущество ММФ перед ритуксимабом, которое заключается в том, что если лечение ММФ не эффективно, то препарат можно отменить и иммунная система достаточно быстро восстановиться, тогда, как при применении ритуксимаба В-клетки остаются истощенными в течение 6–12 месяцев. К недостаткам ММФ следует отнести отсроченный ответ (4–8 недель). Нежелательные явления включают диарею (6,8%), нарушения функции печени, нейтропению, анемию и инфекции; при длительном применении наблюдается риск развития злокачественных новообразований и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. С осторожностью следует назначать ММФ пожилым пациентам.

Винка-алкалоиды (винкристин, винбластин). Ответ невысокий (ниже 18%), который сохраняется лишь у 19% в течение 3 мес. Эти препараты сопровождаются значительной токсичностью [53]. Почти все пациенты испытывают побочные эффекты, причем наиболее часто встречаются винкристиновая нейропатия (27,8%) и угнетение костномозгового кроветворения.

Лечение рефрактерной ИТП, безусловно, представляется достаточной сложной проблемой. Тромбоциты у больных рефрактерной ИТП характеризуются повышенным апоптозом и имеют низкую экспрессию к рецепторам адгезии. Термин «рефрактерность» был предложен для пациентов, остающихся в группе риска значительного кровотечения после неудачного предыдущего лечения, включая спленэктомию, но эксперты избегают использования этого термина, поскольку многие пациенты, в конечном итоге достигнут гемостатически эффективного количества тромбоцитов.

У таких пациентов возможно также применение комбинированной терапии. Например, агонисты рТПО + микофенолата мофетил или агонисты рТПО + циклофосфамид [54]. Описано использование комбинированной

иммуносупрессивной терапии — азатиоприн 2 мг/кг в сутки, микофенолата мофетил 1–2 г/сут и циклоспорин 2 мг/кг в сутки [55].

Другие методы лечения, которые могут быть использованы в качестве терапии спасения, включают комбинированную химиотерапию, алемтузумаб и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Побочные эффекты этих вариантов лечения могут быть серьезными, а данные, подтверждающие их применение, ограничены (рекомендация класса В; уровень доказательности III).

Заключение. Подводя итог принципам лечения взрослых пациентов с ИТП, изложенным в обновленных рекомендациях Американского гематологического общества и Международного консенсуса, следует заключить, что основополагающим является индивидуализированный подход. Важным является учет факторов риска: стадия заболевания, тяжесть тромбоцитопении, распространенность и тяжесть кровотечений, сопутствующие заболевания, применение антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов, предстоящие оперативные вмешательства или иные процедуры, пол и возраст пациента, образ жизни, ожидания пациента. Анализ этих факторов поможет создать своеобразный портрет больного и позволит врачу принять правильное решение. Современная парадигма лечения взрослых больных ИТП: ранний отказ от кортикостероидов, назначение агонистов рТПО во второй линии, отсроченное выполнение спленэктомии.

Первая линия терапии — преднизолон или дексаметазон. Эффективность их равнозначна, но при необходимости более быстрого повышения числа тромбоцитов целесообразнее назначить дексаметазон. Рекомендовано ограничение использования преднизолона (максимум до 6 недель независимо от результата) и, при отсутствии ответа или выявлении зависимости от кортикостероидов, переход на вторую линию терапии.

Агонисты рТПО рекомендованы в качестве варианта лечения второй линии терапии для взрослых пациентов с ИТП продолжительностью ≥ 3 месяцев, которые не ответили на терапию кортикостероидами. Выбор одного из двух представленных агонистов рТПО (ромиплостим, элтромбопаг) решается индивидуально.

Ритуксимаб — возможный вариант 2 линии терапии, однако целесообразнее его использовать при неэффективности агонистов рТПО. Необходимо учитывать инфузионные реакции

и риск развития тяжелых инфекций. Не рекомендуется при вирусном гепатите В.

Рекомендовано отсрочить выполнение спленэктомии минимум на 12 месяцев. При решении вопроса о необходимости спленэктомии следует учитывать долгосрочные риски инфекционных и тромбоэмболических осложнений.

Рекомендовано учитывать мнение пациента при принятии решения!

Пациенты, которые считают приоритетом избегание длительного применения лекарственных препаратов, могут предпочесть спленэктомию или ритуксимаб. Пациенты, которые хотят избежать операции, могут предпочесть ритуксимаб. Однако для пациентов, которые

предпочитают долговременный ответ, предпочтительнее агонисты рТПО, которые позволяют добиться длительных и стойких ремиссий.

Наиболее убедительная стратегия 2 линии терапии, по мнению экспертов, заключается в последовательном назначении: агонисты рецепторов тромбопозтина — ритуксимаб — спленэктомия. Алгоритм лечения взрослых больных ИТП, согласно новым клиническим рекомендациям Международного консенсуса и алгоритм выбора второй линии терапии для взрослых пациентов с ИТП, согласно новым клиническим рекомендациям ASH-2019 представлен на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1. Алгоритм лечения взрослых больных ИТП, согласно новым клиническим рекомендациям Международного консенсуса.

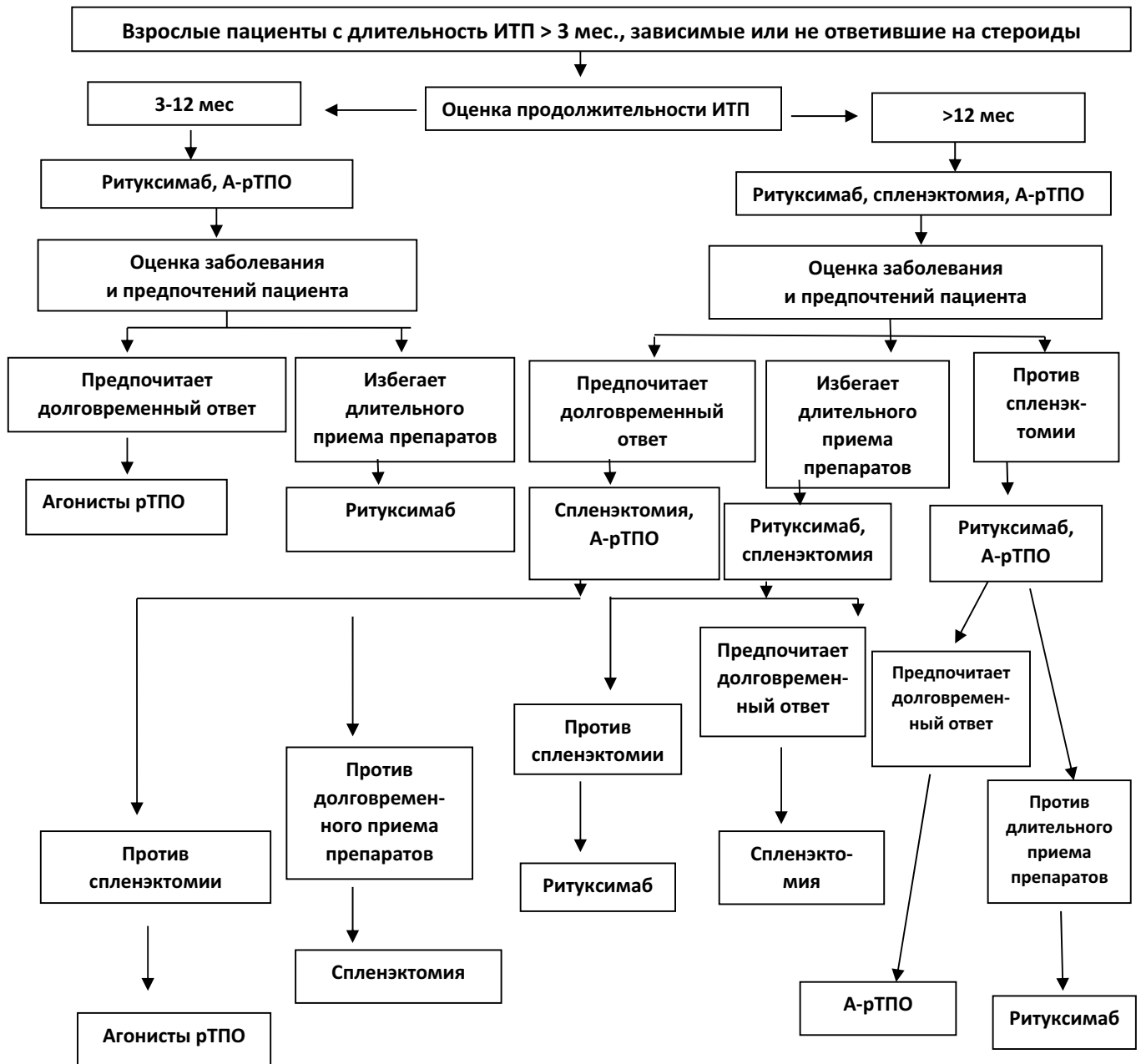


Рисунок 2. Алгоритм выбора второй линии терапии для взрослых пациентов с ИТП, согласно новым клиническим рекомендациям ASH-2019.

Примечание. А-рТПО — агонисты рецепторов тромбопоэтина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrahamson P. E., Hall S. A., Feudjo-Tepie M. et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population based study and literature review. // Eur J Haematol.— 2009.— Vol. 83, N 2.— P. 83–89.
2. Terrell D. R., Beebe L. A., Vesely S. K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. // Am J Hematol.— 2010.— Vol. 85, N 3.— P. 174–180.

3. Neunert C., Terrell D. R., Arnold D. M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. // *Blood advances*.— 2019.— Vol. 3, N 23.— 3829–3866.
4. Provan D., Arnold D. V., Bussel J. B. et al. Updated International Consensus Report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. // *Blood advances*.— 2019.— Vol. 3, N 22.— 3780–3817.
5. Бессмельцев С. С. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. // *Гематология: Новейший справочник* / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова.— М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004.— С. 349–372.
6. Mant M. J., Connolly N., Gordon P. A., King E. G. Severe thrombocytopenia probably due to acute folic acid deficiency. // *Crit Care Med*.— 1979.— Vol. 7, N 7.— P. 297–300.
7. Mishra V. A., Harbada R., Sharma A. Vitamin B12 and vitamin D: deficiency an unusual cause of fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia. // *J Family Med Prim Care*.— 2015.— Vol. 4, N 1.— P. 145–148.
8. Rodeghiero F. A. Critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITH. // *Br J Haematol*.— 2018.— Vol. 182, N2.— P. 183–195.
9. Cohen Y. C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. // *Arch Intern Med*.— 2000.— Vol. 160, N 11.— P. 1630–1638.
10. Cuker A., Neunert C. E. How I treat refractory immune thrombocytopenia. // *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N 12.— P. 1547–1554.
11. Mahevas M., Michel M., Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. // *Brit J Haematol*.— 2016.— Vol. 173, N 6.— P. 844–856.
12. Bussel J. B., Lee C. S., Seery C. et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy and women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. // *Haematologica*.— 2014.— Vol. 99, N 7.— 1264–1271.
13. Spahr J. E., Rodgers G. M. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. // *Am J Hematol*.— 2008.— Vol. 83, N 2.— P. 122–125.
14. Michel M., Wasser J., Godeau B. et al. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patient's age ≥ 65 years with immune thrombocytopenia. // *Ann Hematol*.— 2015.— Vol. 94, N 12.— P. 1973–1980.
15. Janssens A., Tarantino M., Bird R. J. et al. Romiplostim treatment in adult with immune thrombocytopenia of varying duration and severity. // *Acute Haematol*.— 2015.— Vol. 134, N 4.— P. 215–228.
16. Cines D. B., Wasser J., Rodeghiero F. et al. Safety and efficacy of Romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary Immune thrombocytopenia. // *Haematologica*.— 2017.— Vol. 102, N8.— P. 1342–1351.
17. Kuter D. J., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. // *N Engl J Med*.— 2010.— Vol. 363, N20.— P. 1889–1899.
18. Gonzalez-Lopez T. J., Fernandez-Fuertes F., Hernandez-Rivas J. A. et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. // *Int J Hematol*.— 2017.— Vol. 106, N 4.— P. 508–516.
19. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet*.— 2011.— Vol. 377, N 9763.— P. 393–402.
20. Bussel J. B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373, N9664.— P. 641–648.
21. Bussel J. B., Saleh M. N., Vasey S. Y. et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). // *Br J Haematol*.— 2013.— Vol. 160, N 4.— P. 538–546.
22. Cooper K. L., Fitzgerald P., Dillingham K. et al. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. // *Int J Technol Assess Health Care*.— 2012.— Vol. 28, N 3.— P. 249–258.
23. Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. // *Int J Technol Assess Health Care*.— 2014.— Vol. 30, N 1.— P. 129–130.
24. Nplate. Nplate (romiplostim) [summary of product characteristics]. Breda, the Netherlands: Amgen Europe B. V., 2018.
25. PROMACTA. PROMACTA (eltrombopag) tablets for oral use; PROMACTA (eltrombopag) for oral suspension. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018.
26. Wang L, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. // *Sci Rep*.— 2016.— Vol. 6.— P. 39003.
27. Bussel J. B., Kuter D. J., Aledort L. M. et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. // *Blood*.— 2014.— Vol. 123, N 25.— 3887–3894.

28. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer G. et al. Phase 3 randomised study avatrombopag a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. // *Br J Haematol.*— 2018.— Vol. 183, N 3.— P. 479–490.
29. Newland A., Godeau B., Priego V. et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. // *Br J Haematol.*— 2016.— Vol. 172, N 2.— P. 262–273.
30. Chen X., Pen B., Cay Y. et al. Laparoscopic splenectomy for patients with immune thrombocytopenia and very low platelet count: is platelet transfusion necessary? // *J Surg Res.*— 2011.— Vol. 70, N 2.— P. e225-e232.
31. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. // *Haematologica.*— 2005.— Vol. 90, N 1.— P. 72–77.
32. Chater C., Terriou L., Duhamel A. et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? // *Ann Surg.*— 2016.— Vol. 264, N 5.— P. 772–777.
33. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. // *Blood.*— 2004.— Vol. 104, N 4.— P. 956–960.
34. Park Y. H., Yi H. G., Kim C. S. et al. Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. // *Acta Haematol.*— 2016.— Vol. 135, N3.— P. 162–171.
35. Boyle S. et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. // *Blood.*— 2013.— Vol. 121.— P. 4782–4790.
36. Gonzalez-Porras J. R., Escalante F., Pardal E. et al. Grupo de Trombosis y Hemostasia de Castilla y León. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. // *Eur J Haematol.*— 2013.— Vol. 91, N 3.— P. 236–241.
37. Ahmed R., Devasia A. J., Viswabandya A. et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. // *Ann Hematol.*— 2016.— Vol. 95, N 9.— P. 1429–1434.
38. Sarpatwary A., Provan D., Erqou S. et al. Autologous 111 in-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP registry. // *Br J Haematol.*— 2010.— Vol. 151, N5.— P. 477–487.
39. Patel V. L., Mahévas M., Lee S. Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. — *Blood.*— 2012.— Vol. 119, N 25.— P. 5989–5995.
40. Chug S., Darvish-Cazem S., Lim V. et al. Rituximab is standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review meta-analysis. // *Lancet Hematol.*— 2015.— Vol. 2, N 2.— P. e75-e81.
41. Marangon M., Vianelli N., Palandri F. et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. // *Eur J Haematol.*— 2017.— Vol. 98, N 4.— P. 371–377.
42. Chapin J., Lee C. S., Zhang H. et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. // *Am. J. Hematol.*— 2016.— Vol. 91, N 9.— P. 907–911.
43. Moulis G., Sailer L., Sommet A. et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. // *Am J Hematol.*— 2014.— Vol. 89, N 1.— P. 41–46.
44. Chaturvedi S., Arnold D. M., McCrae K. R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. // *Blood.*— 2018.— Vol. 131, N 11.— P. 1172–1182.
45. Skopec B., James H. P. Bussel J. B. Medical Decision Analysis: Choosing Second Line Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP). // *Blood.*— 2018.— Vol. 132 (Suppl. 1). P. 4986.
46. Bussel J., Arnold D. M., Grossbard E. et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. // *Am J Hematol.*— 2018.— Vol. 93, N 7.— P. 921–930.
47. Li H. Q., Zhang L., Zhao H. et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. // *Chin Med J (Engl).*— 2005.— Vol. 118, N 1.— P. 34–37.
48. Choudhary D. R., Naithani R., Mahapatra M., Kumar R., Mishra P., Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. // *Haematologica.*— 2008.— Vol. 93, N 10.— P. e61-e62 (discussion e63).
49. Kim S. W., Rice L., McCarthy J. J. Efficacy of danazol with autoimmune thrombocytopenia. // *Clin Appl Thromb Hemost.*— 1997.— Vol. 3, N 4.— P. 251–255.

50. Damodar S., Viswabandya A., George B. et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults — a report on 90 patients. // *Eur J Haematol.*— 2005.— Vol. 75, N 4.— P. 328–331.
51. Hou M., Peng J., Shi Y. et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. // *Eur J Haematol.*— 2003.— Vol. 70, N 6.— P. 353–357.
52. Cooper N. State of the art — how I manage immune thrombocytopenia. // *Br J Haematol.*— 2017.— Vol. 177, N 1.— P. 39–54.
53. Ahn Y. S., Harrington W. J., Mylvaganam R. et al. Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. // *Ann Intern Med.*— 1984.— Vol. 100, N 2.— P. 192–196.
54. Anwer F., Yun S., Nair A. Severe Refractory Immune Thrombocytopenia Successfully Treated with High-Dose Pulse Cyclophosphamide and Eltrombopag // *Case Reports in Hematology.*— Volume 2015 |Article ID583451 |3 pages | <https://doi.org/10.1155/2015/583451>
55. Arnold D. M., Nazi I., Santos A. et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura // *Blood.*— 2010.— Vol. 115, N 1.— P. 29–31.

Шадринова О. В.¹, Пивоварова В. И.¹, Чудиновских Ю. А.², Шнейдер Т. В.³, Успенская О. С.³, Волкова А. Г.⁴, Попова М. О.⁴, Десятник Е. А.⁵, Павлюченко Е. С.⁶, Борзова Ю. В.⁵, Богомолова Т. С.⁵, Игнатъева С. М.⁵, Зубаровская Л. С.², Клишко Н. Н.¹

¹ Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

³ Ленинградская областная клиническая больница;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;

⁵ НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

⁶ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Shadrivova O. V.¹, Pivovarova V. I.¹, Chudinovskikh Y. A.², Shneyder T. V.³, Uspenskaya O. S.³, Popova M. O.⁴, Volkova A. G.⁴, Desyatnik E. A.⁵, Pavlyuchenko E. S.⁶, Borzova Y. V.⁵, Bogomolova T. S.⁵, Ignatyeva S. M.⁵, Zubarovskaya L. S.², Klimko N. N.¹

¹ Department of Clinical Mycology, Allergy and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

² N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russian Federation;

³ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation;

⁴ I. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

⁵ Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

INVASIVE ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: CLINICAL CASE REPORT AND A MULTI-CENTER STUDY RESULTS

Резюме. В многоцентровое исследование в 1998–2017 гг. включили 46 взрослых больных множественной миеломой (ММ) и инвазивным аспергиллезом (ИА), что составляет 7 % от взрослой онкогематологической когорты больных ИА. Медиана возраста больных ММ и ИА — 55 лет (26–79), женщин — 59 %. В группу сравнения включили 18 сравнимых по полу и возрасту больных ММ с инфекционным синдромом и признаками поражения легких, у которых ИА был исключен. Установлено, что у 54 % больных ИА развивался на фоне дебюта или рефрактерного течения ММ. Преобладали пациенты с III стадией ММ по В. Durie, S. Salmon (86 %). Установлены факторы риска развития ИА: неконтролируемое течение ММ (34 % vs. 5 %, $p = 0.001$), длительная > 10 дней лимфоцитопения (56 % vs. 26 %, $p = 0.01$) и проведение алло-ТГСК (11 % vs. 0 %, $p = 0.01$). Тяжелая бактериальная инфекция предшествовала развитию ИА в 33 % случаев. Поражение легких наблюдали у 100 % больных. Основные возбудители ИА — *A. niger* (43 %) и *A. fumigatus* (38 %). Антимикотическую терапию (вориконазол — 87 %) получали все пациенты. Общая 12-недельная выживаемость больных ММ и ИА составила 93 %.

Abstract. In multicenter study (1998–2017) we included 46 adult patients with multiple myeloma (MM) and invasive aspergillosis (IA), which is 7 % of the adult oncohematological cohort of patients with IA. The median age of patients with MM and IA is 55 years (26–79), female — 59 %. In the comparison group we included 18 patients with MM, similar in gender and age. All of them had an infectious syndrome with lung damage, but IA diagnosis was excluded. It was found that in 54 % of patients, IA developed in patients with debut of MM or refractory disease. Patients with stage III MM according to B. Durie, S. Salmon prevailed (86 %). Risk factors for the development of IA were: uncontrolled MM (34 % vs. 5 %, $p = 0.001$), prolonged lymphocytopenia (56 % vs. 26 %, $p = 0.01$) and allo-HSCT (11 % vs. 0 %, $p = 0.01$). Severe bacterial infection before the IA development in 33 % of cases was noted. Lungs involvement was observed in 100 % of patients. The main causative agents of IA were: *A. niger* (43 %) and *A. fumigatus* (38 %). All patients received antifungal therapy (voriconazole — 87 %). The overall 12-week survival of patients with MM and IA was 93 %.

Key words. Invasive aspergillosis, multiple myeloma, *Aspergillus* sp., oncohematological diseases, lymphocytopenia.

Ключевые слова. Инвазивный аспергиллез, множественная миелома, *Aspergillus* sp., онкогематологические заболевания, лимфоцитопения.

Введение. Инвазивный аспергиллез (ИА) является тяжелым инфекционным осложнением при лечении онкогематологических заболеваний. Факторы риска и клинические проявления ИА зависят от фонового гематологического заболевания и степени иммуносупрессии [1, 2]. У больных множественной миеломой (ММ) факторы риска и клинические проявления ИА изучены недостаточно.

Цель работы. Анализ факторов риска развития и особенностей течения инвазивного аспергиллеза у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Регистр больных ИА включает 630 взрослых онкогематологических пациентов, госпитализированных в различные стационары РФ с 1998 по 2020 гг. В ретроспективное многоцентровое исследование включили 46 взрослых больных ММ и ИА, что составляет 7 % от взрослой онкогематологической когорты. Возраст пациентов основной группы составил от 26 до 79 лет (медиана — 55), женщин — 59 %. В группу сравнения включили 18 взрослых больных ММ с инфекционным синдромом и признаками поражения легких, у которых ИА был исключен в ходе обследования. Возраст пациентов составил от 35 до 70 лет (медиана — 56,5), женщин — 50 %. Анализировали демографические показатели, данные анамнеза заболевания, факторы риска развития ИА, этиологию, а также результаты обследования и лечения.

Для диагностики ИА и оценки эффективности терапии использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG) [3, 4]. Инструментальные методы диагностики: пациентам проводили компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) в режиме высокого разрешения, по показаниям — КТ придаточных пазух носа (ППН), органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также биопсию тканей. С диагностической целью выполняли фибробронхоскопию (ФБС) с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопию и посев БАЛ и другие биосубстраты, а также тест на га-

лактоманнан. Из образцов биосубстратов (БАЛ, мокрота и пр.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор КОН в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для получения культуры гриба выполняли посев патологического материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при температуре +28 °С и +37 °С. Содержание галактоманнана в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс выше «0,5» в сыворотке крови и выше «1,0» в БАЛ. Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 10.0) с использованием непараметрической статистики — критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Описание клинического случая. Пациент 54-х лет в 2016 г. был обследован в микологической клинике СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Из анамнеза известно, что в 2014 г. была диагностирована ММ, IgA, IIIA стадия по B. Durie, S. Salmon. После 4-х курсов индукции по протоколу «VD» (бортезомиб + дексаметазон) был достигнут полный клинико-гематологический ответ. Учитывая молодой возраст, в качестве интенсификации терапии в сентябре 2014 г. провели аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток (ауто-ТГСК), после чего пациент получал поддерживающую терапию бортезомибом 1 мг/м² два раза в месяц и дексаметазоном 20 мг в неделю. В декабре 2015 г. диагностировали прогрессию ММ, инициировали химиотерапию леналидомидом и пульс-терапию дексаметазоном.

В феврале 2016 г. на фоне кратковременного (7 дней) периода агранулоцитоза и клинически значимой лимфоцитопении (количество лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9$ /л) возник инфекционный синдром с признаками поражения легких,

нарастала дыхательная недостаточность. На КТ ОГК в обоих легких выявили множественные очаги по типу «матового стекла», в S6 правого легкого — мягкотканый компонент, деструкция 6-го ребра.

С диагностической целью выполнили ФБС. При микроскопии и посеве БАЛ мицелиальных грибов не выявили, тесты на галактоманнан и пневмоцистоз — отрицательны. Пациент получал терапию антибиотиками широкого спектра действия (инванз 1,0/сутки в/в, азитромицин 500 мг/сутки в/в) и эмпирическую антимикотическую терапию микафунгином в дозе 100 мг/сутки. На фоне проводимой терапии достигнуто купирование лихорадки и уменьшение одышки. Однако отмечали отрицательную КТ-динамику в виде нарастания инфильтративных изменений с тенденцией к формированию полостей распада. 10.03.2016 г. пациенту повторно выполнили ФБС. При исследовании БАЛ был получен положительный результат теста на галактоманнан (ИОП = 2,1). На основании клинических симптомов, данных КТ ОГК и результатов серологического исследования диагностировали «вероятный» ИА с поражением легких. Провели коррекцию антимикотической терапии, к лечению добавили вориконазол 800 мг в первые сутки, далее — 400 мг/сутки. По данным КТ ОГК отмечали уменьшение количества и размеров очагов. Продолжили терапию основного заболевания по протоколу «RVD» (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). Общая продолжительность антимикотической терапии составила 3 месяца, была достигнута ремиссия ИА.

Результаты исследования. Анализ демографических данных показал, что среди больных ММ и ИА женщин было несколько больше (59 %), чем мужчин. Возраст пациентов варьировал от 26 до 79 лет (медиана — 55). Среди больных ИА преобладали пациенты с III стадией ММ по В. Durie, S. Salmon — 86 % (IIIA — 54 %; IIIB — 32 %), II стадию ММ диагностировали в 14 % случаев, I линию терапии (VCD, PAD, VD) получали 61 % пациентов. Медиана количества курсов химиотерапии ММ до начала инфекционных проявлений в группе больных ИА — 4 (1–18), в группе без ИА — 5 (1–13). При этом примерно в половине случаев (54 %) ИА развился на фоне рефрактерного/рецидивирующего течения ММ или в период инициации химиотерапии впервые выявленного заболевания. В то время как в группе сравнения инфекционный синдром возник в период дебюта

или неконтролируемого течения ММ всего у 22 % пациентов.

При сравнении пациентов с ММ и ИА с большими контрольной группы выявили следующие факторы риска: неконтролируемое течение ММ (34 % vs. 5 %, $p = 0.001$), длительная, более 10 дней, лимфоцитопения (56 % vs. 26 %, $p = 0.01$), а также проведение алло-ТГСК (11 % vs. 0 %, $p = 0.01$). Несмотря на то, что агранулоцитоз является типичным фактором риска развития ИА, его наблюдали с одинаковой частотой в группах сравнения (71 % vs. 72 %), медиана продолжительности агранулоцитоза также не различалась (11 vs. 10,5 дней). Глюкокортикостероиды включены во все протоколы лечения ММ, поэтому различий между группами по данному фактору риска также выявлено не было. Ауто-ТГСК реже применяли у пациентов с ИА (39 % vs. 73 %, $p = 0.03$). В период, предшествующий развитию ИА, тяжелую бактериальную инфекцию диагностировали у 33 % пациентов. Из других сопутствующих патологий в группе больных ИА ХОБЛ выявили у 9 %, гипергликемию — у одного пациента.

В 100 % случаев диагностировали ИА с поражением легких, у 4 % пациентов было сочетание легочной локализации и ППН. Клинические признаки были неспецифичными, у большинства пациентов отмечали лихорадку (82 %) и кашель (70 %). Примерно в трети случаев поражение легких сопровождалось дыхательной недостаточностью (35 %), кровохарканье было редким симптомом (4 %).

На КТ ОГК преимущественно отмечали одно- или двустороннее очаговое поражение легких — 61 %, у 22 % больных выявили двусторонние инфильтраты, гидроторакс — у 9 %. Типичные для ИА КТ-признаки выявляли редко: симптом «серпа» — 7 %, симптом «ореола» — 4 % (рисунки 1).



Рисунок 1. КТ ОГК пациентки с ММ. Симптом «серпа».

Лабораторная диагностика ИА включала микологическое и серологическое исследования. Положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ и/или сыворотке крови выявили

у 84 % больных ИА; септированный мицелий при микроскопии и/или рост *Aspergillus spp.* при посеве респираторных биосубстратов — 57 %, (рисунок 2).

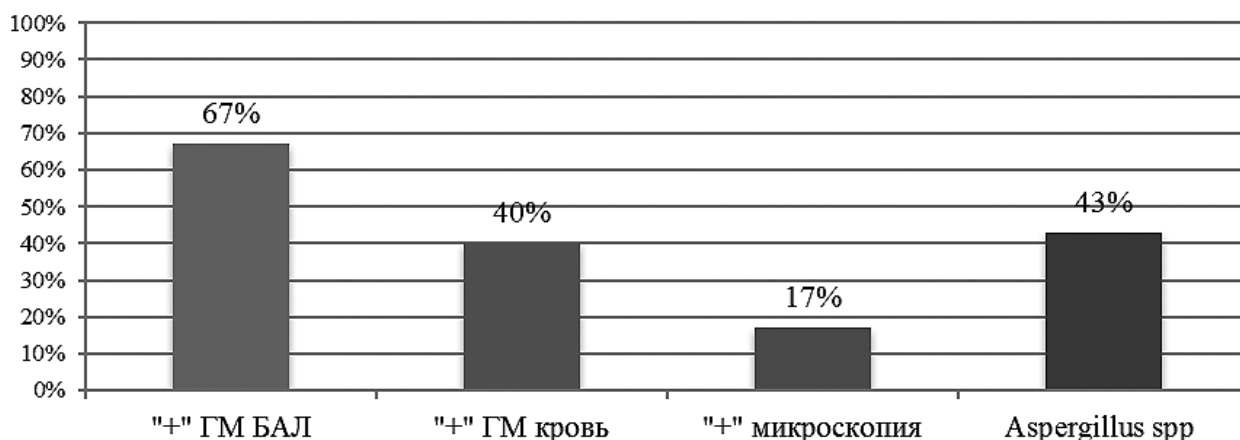


Рисунок 2. Результаты диагностики инвазивного аспергиллеза у больных.

На основании критериев EORTC/MSG, 2008 в большинстве случаев диагностировали «вероятный» ИА — 98 %. Возбудителями ИА были *A. niger* (43 %), *A. fumigatus* (38 %), а также редкие (*A. candidus*, *A. ochraceus* — 9 %) и неточные (*Aspergillus spp.* (5 %)) (*Aspergillus spp.* (рисунок 3).



Рисунок 3. *A. ochraceus*, выделенный з БАЛ больного ММ и ИА.

Все пациенты получали антимикотическую терапию. Основным используемым препаратом был вориконазол, который использовали как монотерапию или в составе комбинированной терапии ИА у 87 % пациентов. Реже использовали итраконазол (15 %), позаконазол (13 %), каспифунгин (11 %) и амфотерицин В (9 %). Комбинированную терапию применяли у 11 % больных. Медиана продолжительности антимикотической

терапии — 68 (6–180) дней. Общая 12-недельная выживаемость больных ИА и ММ составила 93 %.

Обсуждение. Инфекционные осложнения у пациентов с ММ представляют собой актуальную проблему в силу нескольких причин. У данной группы больных наблюдается серьезное нарушение работы различных звеньев иммунитета: В-клеточная дисфункция (проявляется в виде гипогаммаглобулинемии), количественная и функциональная недостаточность дендритных клеток, вследствие этого — неадекватное представление антигена и нарушение активации Т-лимфоцитов, а также дисфункция NK-клеток [5, 6, 7].

За последние два десятилетия значительно расширились возможности терапии больных ММ. В эпоху таргетной терапии появились новые высокоэффективные противоопухолевые препараты, например ингибиторы протеасом (бортезомиб), также была доказана эффективность иммуномодулирующей терапии (леналидомид и др.), одновременно с этим значительно увеличилось число проводимых ауто- и алло-ТГСК. В то же время, особенности лечения ММ с тенденцией к интенсификации схем химиотерапии, применением ТГСК, а также использованием леналидомида и высоких доз системных глюкокортикостероидов (ГКС) значительно повышает риск серьезных инфекционных осложнений у больных ММ [8, 9]. Наибольшему риску инфекций подвержены пациенты с рецидивирующей/рефрактерной к терапии ММ, а также больные в период

инициации терапии выявленной в поздней стадии ММ [10, 11]. В нашем исследовании 54 % больных ИА имели неконтролируемое течение ММ, либо впервые выявленное заболевание, преобладали пациенты с III стадией ММ по В. Durie, S. Salmon (86) % и у половины пациентов (50 %) ИА развился после ауто- или алло-ТГСК.

Согласно последним рекомендациям (Donnelly J., et al., 2019), пациенты с активным течением онкогематологического заболевания, в том числе и ММ, представляют группу высокого риска развития ИА [4]. Однако диагностика ИА остается одной из актуальных проблем у этих больных ввиду неспецифичности клинических и радиологических проявлений. Микологические методы обладают низкой чувствительностью: в нашем исследовании септированный мицелий при микроскопии респираторных биосубстратов был обнаружен лишь у 17 % обследованных, при посеве БАЛ рост грибов получили в 43 % случаев. Тест на галактоманнан в сыворотке крови эффективен преимущественно у пациентов с агранулоцитозом, однако в нашей когорте 29 % больных не имели нейтропении на момент развития ИА. Поэтому оптимальным подходом к диагностике является комплекс диагностических мероприятий, включающих серологическое и микологическое исследование [12].

Согласно международным рекомендациям, препаратом выбора для терапии ИА является вориконазол (А II) [12]. В нашем исследовании преобладающее количество пациентов (87 %) получали вориконазол в качестве первой линии терапии.

Публикации, описывающие эпидемиологию и результаты терапии ИА у больных ММ, мало-численны, количество проанализированных в исследованиях пациентов ограничено, при этом летальность от ИА высока — от 44 % до 50 % [11]. Как правило, данные о выживаемости больных ИА представлены по результатам исследований общей когорты гематологических больных, где показатели летальности широко варьируют в зависимости от фоновой патологии и терапии [13]. Так, например, Dib R. W. и соавторы показали, что среди онкогематологических пациентов с ИА, получающих вориконазол, летальность в течение 6-ти недель была достоверно ниже, чем в группе пациентов, не получающих вориконазол, и составляла 5–9 % и 56 %, соответственно [14]. Согласно нашему исследованию, общая 12-недельная выживаемость больных составила 93 %.

Выводы.

1. Основными факторами риска развития инвазивного аспергиллеза у больных множественной миеломой являются неконтролируемое течение множественной миеломы (34 % vs. 5 %, $p = 0.001$), длительная, более 10 дней, лимфоцитопения (56 % vs. 26 %, $p = 0.01$) и проведение алло-ТГСК (11 % vs. 0 %, $p = 0.01$).
2. Характерна легочная локализация аспергиллезной инфекции — 100 %.
3. Основные возбудители ИА — *A. niger* (43 %) и *A. fumigatus* (38 %).
4. Общая 12-недельная выживаемость больных ИА и ММ составила 93 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Garth J. M., Steele C. Innate Lung Defense during Invasive Aspergillosis: New Mechanisms // Journal of Innate Immunity. — 2017. — № 9. — P. 271–280; DOI: 10.1159/000455125.
2. Hohl T. M. Immune responses to invasive aspergillosis: new understanding and therapeutic opportunities // Current Opinion in Infectious Diseases. — 2017. — Vol.30, № 4. — P. 364–371; doi:10.1097/QCO.0000000000000381.
3. De Pauw B., Walsh T. J., Donnelly J. P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer // Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. // Clinical Infectious Diseases. — 2008. — Vol.46, № 12. — P. 1813–21; doi.org/10.1086/588660.
4. Donnelly J. P., Chen S. C., Kauffman C. A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // Clinical Infectious Diseases. — 2019. — Dec 5; pii: ciz1008. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
5. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Покровская О. С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. — 2016. — 61 (1, Приложение 2).

6. Michels T. C., Petersen. K. E. Multiple myeloma: diagnosis and treatment // *American Family Physician*.— 2017.— Vol. 95, № 6.— P. 373–383.
7. Soekojo Ci. Y., Ooi M., De Mel S. and Chng W. J. Immunotherapy in Multiple Myeloma // *Cells*.— 2020.— Vol. 9, № 3.— P. 601; doi:10.3390/cells9030601.
8. Chen, M., Zhao, Y., Xu C., et al. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. // *Annals of Hematology*.— 2018.— Vol. 97, № 6.— P. 925-944.
9. Ying L., YinHui T., Yunliang Z., Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. // *Oncotarget*.— 2017.— Vol. 8, № 28.— P. 46593–46600; doi: 10.18632/oncotarget.16235
10. Valkovic T., Gacic V., Ivandic J., et. al. A. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. // *Turkish Journal of Haematology*.— 2015.— Vol. 32, № 3.— P. 234-242; doi: 10.4274/tjh.2013.0173.
11. Teh B. W., Teng J. C., Urbancic K., et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. // *Haematologica*. 2015; 100(1): e28-e31. doi:10.3324/haematol.2014.114025
12. Ullmann A. J., Aguado J. M., Arian-Akdagli S., Denning D. W., et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // 2018.— *Clinical Microbiology and Infection* pii: S1198-743X(18)30051-X; DOI: DOI: 10.1016/j. cmi.2018.01.002
13. Garcia-Vidal, C.; Peghin, M.; Cervera, C.; Gudiol, C.; Ruiz-Camps, I.; Moreno, A.; Royo-Cebrecos, C.; Rosello, E.; de la Bellacasa, J. P.; Ayats, J.; et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis // *PLoS ONE*.— 2015.— 10, e0120370.
14. Dib R. W., Hachem R. Y., Chaftari A-M., Ghaly F., Jiang Y. and Raad I. Treating invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: diagnostic- driven approach versus empiric therapies // *BMC Infectious Diseases*.— 2018.— Vol. 18: 656; <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3584-9>.

Жернякова А. А.¹, Кострома И. И.¹, Рыбакова Л. П.¹, Алексян Л. Р.¹, Никитина Т. П.^{2,3}, Порфирьева Н. М.³, Ионова Т. И.^{2,3}, Бессмельцев С. С.¹, Четкин А. В.¹, Грицаев С. В.¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

² Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург;

³ Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург.

ПАРАМЕТРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ И КОНЦЕНТРАЦИЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Zherniakova A. A.¹, Kostroma I. I.¹, Ribakova L. P.¹, Alexanjan L. R.¹, Nikitina T. P.^{2,3}, Porfir'eva N. M.³, Ionova T. I.^{2,3}, Bessmeltsev S. S.¹, Chechetlin A. V.¹, Gritsaev S. V.¹

¹ Federal State Budget Institution «Russian research institution of hematology and transfusiology of Federal Biomedical Agency», St. Petersburg;

² St. Petersburg State University, N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg;

³ Multinational Center for Quality of Life Research, St. Petersburg.

QUALITY OF LIFE, SYMPTOM BURDEN AND SERUM MALONIC DIALDEHYDE CONCENTRATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Резюме. Существенное улучшение выживаемости больных множественной миеломой (ММ), которое отмечается в последние годы, является, прежде всего, результатом внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов: ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител. Другая, не менее важная, причина — включение в алгоритм лечения пациентов этапа высокодозной терапии с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками, т. е. аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Развитие осложнений на фоне проводимой терапии приводит к снижению качества жизни (КЖ) пациентов. Не исключена роль свободнорадикального окисления (СРО) в формировании тяжести симптомов.

Цель. Выявить сопряженность параметров КЖ и тяжести симптомов у пациентов с ММ в посттрансплантационном периоде с активностью СРО.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 24 больных с медианой возраста 58 лет. Тяжесть симптомов и КЖ оценивали по результатам заполнения опросников SF-36 и MDASI. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови изучали колориметрическим методом [5]. Обработка данных и статистический анализ выполнялись с использованием программ Microsoft Excel 2013 и StatSoft Statistica 10.

Abstract. Complications after autologous stem cell transplantation (ASCT) were associated with decrease of patients (pts) quality of life (QoL) index. Oxidative imbalance also may affect symptom burden.

The aim of our study was to investigate possible association between symptom burden and oxidative stress activity in multiple myeloma (MM) pts during the early post-transplantation period.

Materials and Methods. The retrospective analysis of 24 pts data (median age is 58 years) was performed. The MDASI and the SF-36 questionnaires were used for symptom and QoL assessment. Plasma antioxidant status was measured by detecting the level of serum malonic dialdehyde (MDA). MDA level was detected by the colorimetric method. Statistical analysis was performed by Microsoft Exel 2013 and StatSoft Statistica 10.

Results. In early post-transplantational period QoL index decreased significantly at Day+7 after ASCT ($p < 0,0001$). MDA level was higher than normal before ASCT in all pts: 16.7 ± 4.2 mcmol/l (normal level is $< 1.2 \times 10^4$ mcmol/l). Nine pts (37.5 %) exhibited MDA level decrease — mean value change after ASCT was 5.36 mcmol/l

At the same time in this group were observed significant changes in symptom severity. Correlation between changes in MDA level and symptom intensity was observed ($r_s = 0.76$; $p < 0.01$). There were no hematological and clinical

Результаты. При анализе изменений показателей КЖ выявлено ухудшение симптомов в раннем посттрансплантационном периоде с наибольшей их интенсивностью в день +7; $p < 0,0001$. Уровень МДА был повышенным до аутоТГСК у всех больных: $16,7 \pm 4,2$ мкмоль/л при норме $< 1,2 \times 10^4$ мкмоль/л. После аутоТГСК у 9 (37,5 %) больных наблюдалось снижение уровня МДА в среднем на 5,36 мкмоль/л. Одновременно у этих больных уменьшился индекс выраженности симптомов, что нашло отражение в обнаружении корреляции между уровнем МДА и интенсивностью симптомов: $rs = 0,76$; $p < 0,01$. Различий клинико-гематологических показателей между больными с и без снижения уровня МДА не выявлено.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать препараты с антиоксидантным действием в качестве составляющей сдерживающей терапии в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова. Множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, качество жизни, тяжесть симптомов, малоновый диальдегид.

Введение. Существенное улучшение выживаемости больных множественной миеломой (ММ), которое отмечается в последние годы, является, прежде всего, результатом внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов: ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител. Другая, не менее важная, причина — включение в алгоритм лечения пациентов этапа высокодозной терапии с поддержкой гемопоэтически-стволовыми клетками, т. е. аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [1, 2].

Современный алгоритм лечения пациентов с ММ предполагает обязательную стратификацию пациентов на группы риска и решение вопроса о возможности проведения аутоТГСК. Такой подход позволяет для пациентов с минимальной коморбидностью и сохранным соматическим статусом подобрать адекватную схему терапии, спланировать длительность индукционной терапии, определить сроки проведения аутоТГСК в качестве консолидации полученного ответа и инициировать поддерживающую терапию. Аутологичная ТГСК в настоящее время является стандартом терапии пациентов с ММ [1, 2].

differences between pts with and without MDA level decrease.

Conclusion. Detected association between symptom severity decrease and MDA level decrease may be used as an important rationale for clinical application of supportive therapy with anti-oxidant activity in post-transplantation period.

Key words. Multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, quality of life, symptom burden, malonic dialdehyde.

Эффективность аутоТГСК зависит от большого количества пред- и посттрансплантационных факторов. Немаловажным является вариант индукционной терапии, сроки выполнения аутоТГСК. Первоочередную роль играет режим предтрансплантационной подготовки (режим кондиционирования), интенсивность которого определяет степень редукции объема патологического клона. Эффективность высокодозной химиотерапии обусловлена чувствительностью клональных клеток к мелфалану, который используется в качестве стандарта предтрансплантационной подготовки, что сопровождается существенным снижением объема патологического клона. Развивающаяся одновременно с этим аплазия костного мозга является показанием для инфузии ГСК, способствующих быстрому и надежному восстановлению кроветворения, что предупреждает развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений.

Вместе с тем, несмотря на достигнутые результаты, ММ остается неизлечимым заболеванием, т. е. характеризуется сменяемостью периодов снижения активности патологического процесса и прогрессирования заболевания. Следствием этого является необходимость

постоянного клинико-лабораторного мониторинга и длительного лечения с эпизодами госпитализаций для внутривенных инфузий лекарственных препаратов, нарушение функции жизненно важных органов и, прежде всего, почек, персистенция и/или возобновление оссалгий, увеличение частоты и тяжести побочных эффектов от специфической терапии, включая периферическую нейропатию, инфекционные и тромботические осложнения. К неблагоприятным последствиям следует также отнести глубокую инвалидизацию пациентов со снижением социальной и физической активности. Тем самым, вполне оправданным представляется акцент на то, что целью лечения пациентов с ММ должно быть не только увеличение длительности беспрогрессивной и общей выживаемости, но и одновременное улучшение качества жизни (КЖ) и снижение проявлений симптомов заболевания [3].

Несомненно, развитие осложнений на фоне терапии приводит к снижению качества жизни (КЖ) пациентов. Вполне закономерно было бы рассматривать достижение ответа как принципиальное условие повышения КЖ пациентов с ММ. Тем не менее, в большинстве исследований не удалось продемонстрировать улучшения отдельных показателей КЖ и снижения тяжести симптомов после успешной терапии и/или выполнения аутоТГСК [4]. Не исключено, что отсутствие ожидаемого эффекта отчасти может быть обусловлено также продуктами свободнорадикального окисления (СРО), инициированного медикаментами, назначаемыми в индукционном, пред- и посттрансплантационном периодах и входящими, в частности, в состав режима кондиционирования. Исходя из этого предположения, вполне оправданным может быть назначение антиоксидантных препаратов (АОП) для снижения тяжести симптомов и улучшения КЖ после высокодозной терапии, каковой является аутоТГСК. Таким образом, наибольший интерес представляет выявление сопряженности динамики показателей КЖ, тяжести симптомов ММ и показателей СРО.

Цель исследования. Выявить сопряженность КЖ и тяжести симптомов с содержанием малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови больных ММ в посттрансплантационном периоде и выделить клинико-гематологические показатели, ассоциированные с персистенцией повышенной концентрации МДА, которые возможно было бы использовать в ка-

честве критериев, свидетельствующих о целесообразности начала терапии АОП.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 24 больных ММ, из которых 9 (37,5 %) мужчин и 15 (62,5 %) женщин в возрасте от 44 до 66 лет, медиана 58 лет. Миелома G, A и Бенс-Джонса установлены у 12 (50,0 %), 9 (37,5 %) и 3 (12,5 %) больных соответственно. В дебюте заболевания миеломная нефропатия была диагностирована у 8 (33,3 %) больных, деструкция костей с помощью рентгенографии выявлена у 22 (91,7 %) больных.

В индукционном периоде все больные (100,0 %) получали лечение по схемам с бортезомибом (PAD, CVD, VD). В связи с отсутствием ответа 10 (41,7 %) больных в последующем были переведены на схемы, включающие леналидомид: RVD и/или KRД.

Оценка КЖ и заготовка крови были проведены у 16 (66,7 %) больных во время первой и у 8 (33,3 %) — при повторной аутоТГСК.

Режим кондиционирования с введением алкераана в дозе 200 мг/м² был использован у 11 (45,8 %) больных: у 9 при первой и у 2 при повторной аутоТГСК. Мелфалан в дозе 140 мг/м² получили 9 (37,5 %) больных: четверо при первой и пятеро при повторной трансплантации. Комбинация мелфалана с тиотепой была назначена 4 (16,7 %) больным: трем при выполнении первой и одному при повторной аутоТГСК.

Перед проведением трансплантации полный (ПО), очень хороший частичный (ОХЧО) и частичный (ЧО) ответы были констатированы у 9 (37,5 %), 5 (20,8 %) и 10 (41,7 %) больных соответственно.

Девятнадцати (79,1 %) больным в посттрансплантационном периоде однократно назначалась подкожная инъекция пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 6 мг. Другим 5 (20,9 %) больным ростовые факторы не вводились.

Для оценки сроков приживления трансплантата использованы следующие критерии. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, сохраняющееся в течение трех последовательных дней. Содержание в крови тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9$ /л в течение не менее трех последовательных дней без трансфузий тромбоконцентрата в течение предшествующих 5–7 дней.

Для оценки КЖ и тяжести симптоматики больные самостоятельно заполняли общий опросник оценки качества жизни — RAND SF-36 и общий опросник оценки симптомов у онкологических

больных — MDASI до проведения аутоТГСК и в сроки Д+1, Д+7 и Д+30. Также провели сравнительный анализ показателей качества жизни по опроснику SF-36 у больных с рефрактерной ММ до аутоТГСК с показателями условно-здоровых респондентов, соответствующих по полу и возрасту группе больных (данные популяционного исследования качества жизни, n = 11).

Концентрацию МДА в сыворотке крови изучали колориметрическим методом [5]. Заполнение опросников и заготовку крови осуществляли до режима кондиционирования, в период максимального снижения АЧН и при выписке больного из стационара.

Обработка данных и статистический анализ выполнялись с использованием программ Microsoft Excel 2013 и StatSoft Statistica 10. Статистический анализ проводили с использованием парного t-критерия, критерия Манна-Уитни (в зависимости от распределения данных) и критерия Вилкоксона. Корреляции анализировали с помощью коэффициента Спирмена. Для оценки различий выраженности симптомов проводили расчет величины эффекта — effect size, ES. Величина эффекта — разность между средними показателями, деленная на стандартное отклонение. Выделялись следующие градации величины эффекта: малый — $0,2 \leq ES < 0,5$; средний — $0,5 \leq ES < 0,8$ и большой эффект — $ES \geq 0,8$.

Результаты. До проведения аутоТГСК показатели качества жизни у больных ММ значительно снижены по сравнению с контрольной группой условно-здоровых респондентов (n = 22). Статистически значимые различия получены для шкал опросника RAND SF-36 физическое функционирование ($p < 0,001$), ролевое физическое функционирование ($p < 0,05$) и социальное функционирование ($p < 0,05$) (таблица 1 и рисунок 1).

До аутоТГСК все пациенты испытывали симптомы; при этом симптомы с выраженностью 4 и более баллов испытывали 50 % пациентов. Самые часто встречающиеся умеренно или значительно выраженные симптомы — слабость (у 37 % пациентов), онемение (у 37 % пациентов) и нарушение сна (у 24 % пациентов). В раннем посттрансплантационном периоде выявлено ухудшение симптомов. При этом наиболее интенсивными симптомами были в день +7; $p < 0,0001$. Среднее значение индекса симптомов в этот день составило 2,5 против 1,6 до трансплантации; $p < 0,002$. Наряду с этим в большей степени имело место нарастание сонливости (величина эффекта $ES = 0,6$), слабости (величина эффекта $ES = 0,56$), сухости во рту (величина эффекта $ES = 0,57$), нарушения аппетита ($ES = 0,74$) и тошноты ($ES = 1,17$).

Таблица 1.

Показатели качества жизни больных ММ до аутоТГСК и в контрольной группе

Шкалы SF-36	Больные ММ, n = 22		Группа сравнения, n = 22		p
	Сред. знач.	Станд. откл.	Сред. знач.	Станд. откл.	
ФФ	52,50	28,48	87,42	10,46	$p < 0,001$
РФФ	28,41	42,47	67,05	33,08	0,003
Б	57,36	26,11	71,86	23,05	0,055
ОЗ*	54,14	20,79	62,04	15,09	0,163
Ж*	56,29	24,33	63,41	16,21	0,260
СФ	57,95	29,01	80,68	15,30	0,005
РЭФ	50,00	45,72	69,70	36,96	0,170
ПЗ	68,86	18,91	61,55	15,42	0,225

* Использовался t-критерий Стьюдента, для остальных — непараметрический критерий Манна-Уитни.

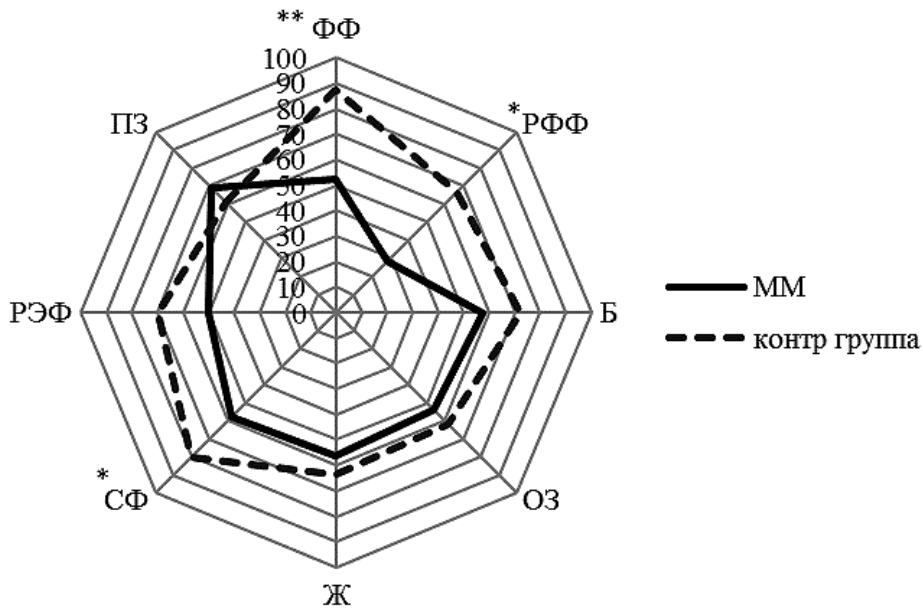


Рисунок 1. Показатели качества жизни у больных рефрактерной ММ в сравнении с контрольной группой по шкалам опросника SF-36.

Примечание. ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Уровень МДА был повышенным до аутоТГСК у всех больных: $15,0 \pm 6,97$ мкмоль/л при норме $< 1,2 \times 10^4$ мкмоль/л.

После трансплантации у 9 (37,5 %) больных наблюдалось снижение уровня МДА в среднем на 3,3 мкмоль/л. У этих пациентов индекс выраженности симптомов уменьшился незначительно (всего на 0,3, $p > 0,05$).

У остальных 15 (62,5 %) больных уровень МДА после аутоТГСК возрос в среднем на 4,3 мкмоль/л. Одновременно у данной группы больных в среднем на 1,5 балла увеличился индекс выраженности симптомов ($p < 0,05$), что нашло отражение в обнаружении корреляции между уровнем МДА и интенсивностью симптомов: $r_s = 0,44$; $p = 0,02$.

Для выявления факторов, ассоциированных со снижением уровня МДА и тяжести симптомов в посттрансплантационном периоде, были проанализированы клинико-гематологические показатели больных со снижением (группа 1, $n = 9$) и без снижения (группа 2, $n = 15$) уровня МДА (таблица 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, больных миеломой G больше в группе

2 (60 % против 33,3 %), а больных миеломой A — в первой группе (66,7 % против 20 %; $p = 0,056$).

Число больных с ПО было больше в группе без снижения уровня МДА в посттрансплантационном периоде: 46,7 % против 22,2 % в группе со снижением МДА. Напротив, ОХЧО был зарегистрирован преимущественно в группе больных со снижением уровня МДА: 33,3 % против 12,3 % соответственно. В группе больных, у которых было зарегистрировано снижение уровня МДА, чаще назначался режим кондиционирования с введением мелфалана в дозе 200 мг/м^2 (66,7 %), а в группе без снижения — преимущественно режим Mel120 (46,7 %). Различия по двум из вышеприведенных показателей не достигало значимых величин.

По другим показателям, включая применение леналидомида и карфилзомиба в индукционном периоде, число выполненных трансплантаций, назначение Г-КСФ и сроки приживления трансплантата, а также частоту инфекционных осложнений и потребность в трансфузиях компонентов крови, различий не выявлено.

Клинико-гематологические показатели больных ММ в зависимости от динамики уровня МДА в посттрансплантационном периоде

Показатели, n (%)	Группа 1 n=9	Группа 2 n=15	p
Возраст, Ме (диапазон), лет	59 (44–66)	55 (44–66)	
Миелома G	3 (33,3)	9 (60,0)	0,056
Миелома А	6 (66,7)	3 (20,0)	
Миелома Бенс-Джонса	—	3 (20,0)	
Почечная нефропатия	2 (22,2)	6 (40,0)	
Леналидомид до аутоТГСК	3 (33,3)	7 (46,7)	
Карфилзомиб до аутоТГСК	1 (11,1)	3 (20,0)	
Полный ответ	2 (22,2)	7 (46,7)	
Очень хороший частичный ответ	3 (33,3)	2 (12,3)	
Частичный ответ	4 (44,4)	6 (40,0)	
Первая аутоТГСК	7 (77,8)	9 (60,0)	
Повторная аутоТГСК	2 (22,2)	6 (40,0)	
Режим кондиционирования «Mel200»	6 (66,7)	5 (33,3)	
Режим кондиционирования «Mel140»	2 (22,2)	7 (46,7)	
Режим кондиционирования «Thio/Mel»	1 (11,1)	3 (20,0)	
Г-КСФ после аутоТГСК	7 (77,8)	12 (80,0)	
День максимального снижения лейкоцитов, Ме (диапазон)	5 (3–8)	6 (3–8)	
Без лихорадки после аутоТГСК	4 (44,4)	6 (40,0)	
Фебрильная нейтропения	1 (11,1)	1 (6,7)	
Инфекционные осложнения	1 (11,1)	1 (6,7)	
Потребность в донорских эритроцитах	—	1 (6,7)	
Потребность в тромбоконцентрате	9 (100)	15 (100)	
Число доз тромбоконцентрата, Ме (диапазон)	2 (1–3)	2 (1–7)	
День восстановления АЧН, Ме (диапазон)	10 (9–17)	10 (9–15)	
День восстановления тромбоцитов, Ме (диапазон)	13 (11–15)	13 (10–20)	
Койко/дни от аутоТГСК до выписки, Ме (диапазон)	17 (12–20)	16 (12–24)	

Обсуждение. Проведенное исследование по количеству и составу больных является пилотным. Тем не менее, предварительные данные, а именно обнаруженная зависимость интенсивности симптомов от концентрации МДА, дают основание рассматривать СРО как одну из принципиальных, в данном случае — биохимическую, составляющих, которые формируют субъективный статус пациентов с ММ после аутоТГСК.

Несмотря на тот факт, что снижение уровня МДА в посттрансплантационном периоде было зафиксировано приблизительно у 40 % из 24 обследованных больных, представляется важным попытаться выделить их клинико-гематологические особенности, а также охарактеризовать больных из группы без снижения такового. Это послужило бы основанием для модификации исследовательского протокола путем дифференцированного назначения АОП.

Однако при сравнительном анализе доступных клинических и лабораторных данных не было установлено достоверной разницы между отдельными показателями, что, вероятно, является следствием малочисленности больных в исследовании. Этим же, возможно, объясняется и находка о преимущественном снижении уровня МДА в посттрансплантационном периоде у больных с продукцией моноклонального иммуноглобулина А, что на данном этапе исследования не может быть интерпретировано корректно (таблица 2).

Не вызывает сомнения, что динамическая оценка качества жизни у больных хроническими онкогематологическими заболеваниями, к которым относится и ММ, должна быть обязательным элементом алгоритма обследования и лечения. Речь идет, в частности, о выборе лечебной опции для больных с далеко зашедшими рецидивными и рефрактерными

вариантами ММ, когда поддержание достойного качества жизни при проведении сдерживающей низкотоксичной терапии может быть предпочтительнее тяжелых жизнеугрожающих осложнений при достижении краткосрочного ответа после агрессивных схем лечения. Более того, по мнению отдельных авторов, КЖ необходимо рассматривать в качестве основной цели клинических исследований [3]. Данный подход вполне оправдан и при выполнении аутоТГСК, когда улучшение качества жизни после высокодозной химиотерапии может послужить одним из условий для инициации сдерживающей терапии.

Качество жизни больных ММ — интегральный показатель, в формировании которого принимают участие факторы, ассоциированные как непосредственно с больным (возраст) и заболеванием, так и с проводимым лечением. Это болевой синдром по причине костных деструкций и нарушение функции почек из-за их поражения, а также осложнения, обусловленные специфической терапией и/или снижением показателей крови на фоне лечения [6]. Тем самым, вполне ожидаемым является предположение о возможном улучшении качества жизни и снижении интенсивности симптомов заболевания в случае достижения клинико-гематологического ответа [7–13]. Наряду с противоопухольным лечением немаловажную роль играет и сопутствующая терапия, назначение которой позволяет минимизировать, а в ряде случаев и полностью нивелировать негативные клинические проявления болезни и побочные эффекты лекарственных препаратов, как, например, периферическая нейропатия [14, 15]. Последний тезис мотивирован непосредственным влиянием тяжести симптомов на КЖ больных ММ. Так Jordan K. с соавт. [9] у больных с симптомами тяжелой и умеренной степени тяжести было обнаружено снижение качества жизни на 19 и 12 пунктов соответственно по сравнению с больными без симптомов. Jurgyszyn A. с соавт. [16] продемонстрировали значимое улучшение качества жизни больных ММ, которым с обезболивающей целью была выполнена вертебропластика. В то же время, по результатам анализа данных 21 больного симптоматической миеломой Sloot S. с соавт. [6] выявили, что 8 (38 %) больных связали ухудшение глобального качества жизни с осложнениями от применения анальгетиков, которые были представлены преимущественно

в виде запоров, головокружения и усталости/слабости.

Аутологичная ТГСК — это высокодозная химиотерапия, целью проведения которой является снижение объема клеток патологического клона. Осложнения аутоТГСК являются причиной ухудшения качества жизни больных в посттрансплантационном периоде. Это проявляется в виде усиления слабости и снижения физического функционирования, которые нередко персистируют до одного года, но не обязательно трансформируются в ухудшение глобального качества жизни [4].

В ряде исследований было продемонстрировано, что ухудшение качества жизни обусловлено нарушениями цитокинового статуса [17, 18]. Так, например, Pereira N. с соавт. [17] при анализе данных 82 больных, включая 23 больных ММ, обнаружили сопряженность концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) с высокими, худшими, показателям по шкале PROMS (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom), с помощью которой оценивали степень выраженности ощущений в ротовой полости при развитии мукозита после аутоТГСК. В свою очередь Boland E. с соавт. [18] выявили положительную корреляцию уровня ИЛ-6 в сыворотке крови с болью, бессонницей и потерей аппетита и, напротив, обратную корреляцию с физическим функционированием. Причина обнаруженной ассоциации не совсем ясна, однако, принимая во внимание роль ИЛ-6 в патогенезе ММ, нельзя исключить значение активности заболевания.

Заключение. Совокупность результатов собственного исследования с данными литературы позволяют высказать предположение о комплексном характере механизма формирования интенсивности симптомов после аутоТГСК, в котором наряду с изменением уровня цитокинов принимает участие и СРО. Тем самым вполне оправданным представляется назначение АОП в посттрансплантационном периоде. Учитывая небольшой процент пациентов с ММ, у которых было обнаружено снижение уровня МДА после выполнения аутоТГСК, отсутствие у них специфических клинико-гематологических характеристик и сохранность минимальных проявлений симптомов, назначение АОП может быть элементом сопутствующей терапии всем без исключения пациентам с ММ. Таким образом, коррекция сопутствующей терапии позволит снизить негативное влияние заболевания на КЖ пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016.
2. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Покровская О. С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016; 61 (1, Прил. 2): 1–24.
3. Kvam A. K., Waage A. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma — does it matter? *Haematologica*. 2015; 100(6): 704–705.
4. Royle K. L., Gregory W. M., Cairns D. A. et al. Quality of life during and following sequential treatment of previously untreated patients with multiple myeloma: findings of the Medical Research Council Myeloma IX randomised study. *Br J Haematol*. 2018; 182(6): 816–829.
5. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000.
6. Sloat S., Boland J., Snowden J. A. et al. Side effects of analgesia may significantly reduce quality of life in symptomatic multiple myeloma: a cross-sectional prevalence study. *Support Care Cancer*. 2015; 23(3): 671–678.
7. Balderas-Pena L. M., Miranda-Ruvalcaba C., Robles-Espinoza A. I. et al. Health-related quality of life and satisfaction with health care: relation to clinical stage in Mexican patients with multiple myeloma. *Cancer Control*. 2019; 26(1): 1–8.
8. Osborne T. R., Ramsenthaler C., de Wolf-Linder S. et al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer*. 2014; 14: 496.
9. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P. et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014; 22(2): 417–426.
10. Abonour R., Wagner L., Durie B. G. M et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect® MM Registry. *Ann Hematol*. 2018; 97(12): 2425–2436.
11. Dimopoulos M. A., Palumbo A., Hajek R. et al. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged ≥ 65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(7): 1489–1497.
12. Ludwig H., Moreau P., Dimopoulos M. A. et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019; 9(3): 23.
13. Despiegel N., Touboul C., Flinois A. et al. Health-related quality of life of patients with multiple myeloma treated in routine clinical practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(1): e13–e28.
14. Wagner L. I., Robinson D. Jr., Weiss M. et al. Content development for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. *J Pain Symptom Manage*. 2012; 43(6): 1094–1104.
15. Ramsenthaler C., Osborne T. R., Gao W. et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer*. 2016; 16: 427.
16. Jurczynszyn A., Czepko R., Banach M. et al. Percutaneous vertebroplasty for pathological vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma — medium-term and long-term assessment of pain relief and quality of life. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24(4): 651–656.
17. Pereira N. F., Silva P. V. R. D., Fukuoka C. Y. et al. Measurement of oral health quality of life among patients who underwent haematopoietic stem-cell transplantation. *Braz Oral Res*. 2018; 32: e78
18. Boland E., Eiser C., Ezaydi Y. et al. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46(5): 671–680.

Романенко Н. А.¹, Алборов А. Э.^{1,2}¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;² Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЦИТОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Romanenko N. A.¹, Alborov A. E.^{1,2}¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA Russia, Saint-Petersburg, Russia;² City Clinical Oncological Center, Saint-Petersburg, Russia.

NEW APPROACHES TO CORRECTION OF CYTOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH HEMATOPOIETIC DEPRESSION

Резюме. Цитопенический синдром является следствием несостоятельности костного мозга и воздействия на него целого ряда неблагоприятных факторов и включает анемию, лейкопению, тромбоцитопению, которые могут приводить к осложнениям, угрожающим жизни. Причинами развития цитопений могут быть онкологические, инфекционные, некоторые врожденные, иммунные заболевания и дефицитные состояния. В этиологии цитопений важную роль могут играть хронический стресс, токсическое воздействие фармакологических препаратов, лучевое поражение клеток костного мозга. Для эффективной коррекции цитопении имеет большое значение выяснение причины и, по возможности, ее устранение и назначение адекватной терапии. Основными методами коррекции цитопенических состояний являются назначение заместительной терапии компонентами и препаратами крови, дающими быстрый терапевтический эффект, и гемостимулирующих средств. В статье продемонстрирован собственный опыт по использованию трансфузий эритроцитов, назначению эритропоэзстимулирующей терапии при анемическом синдроме; детально изложен вопрос посттрансфузионной перегрузки железом. Также представлены данные литературы по применению агонистов рецепторов тромбопоэтина в комплексной терапии у больных апластической анемией, миелодиспластическим синдромом.

Ключевые слова. Цитопенический синдром, анемия, тромбоцитопения, хелаторы железа, эритропоэтин, перегрузка железом, ферритин, лимфопролиферативные заболевания, миело-

Abstract. Cytopenic syndrome is a result of the failure of the bone marrow and the impact on it of a number of adverse factors and include anemia, leukopenia, thrombocytopenia, which can lead to life-threatening complications. The causes of cytopenia can be cancer, infections, some congenital, immune diseases and deficient conditions. In the etiology of cytopenias important role may play chronic stress, toxic effects of pharmacological drugs, and radiation damage to bone marrow cells. Very important to find out the cause and, if possible, eliminate it and also prescribe adequate therapy for effective correction of cytopenia. The main methods to correct cytopenic conditions are the use of replacement therapy with blood components or preparations that give a rapid therapeutic effect, as well as hemostimulating agents. In the article is shown our own experience in the use of transfusions of red blood cells, the appointment of erythropoietic stimulation therapy for anemic syndrome. In detail is described the issue of posttransfusion iron overload. In addition, literature data are presented on the use of thrombopoietin receptor agonists in complex therapy in patients with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome.

Keywords. Cytopenic syndrome, anemia, thrombocytopenia, iron chelators, erythropoietin, iron overload, ferritin, lymphoproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, bone marrow, red blood cell transfusions, depression of hematopoiesis.

диспластический синдром, апластическая анемия, костный мозг, трансфузии эритроцитов, депрессия кроветворения.

Цитопенические состояния, включающие анемию, лейкопению и тромбоцитопению, а также их сочетания, являются закономерным следствием несостоятельности костного мозга (КМ) и воздействия на него целого ряда неблагоприятных факторов. Цитопении могут проявляться в виде анемического, геморрагического синдрома, синдрома иммунодефицита и могут приводить к различным, в том числе угрожающим жизни, осложнениям. Например, анемия приводит к гипоксии с последующим развитием сердечной недостаточности — как острой, так и хронической, к церебральной

недостаточности, вплоть до комы; лейкопения — к инфекционным (бактериальным, вирусным, грибковым) осложнениям, вплоть до бактериально-септического шока; тромбоцитопения — к геморрагическому синдрому с кровоизлиянием в вещество мозга. Двухростковая цитопения и панцитопения еще более опасные состояния для больного, которые могут угрожать его жизни и нередко требуют срочных мероприятий.

В таблице 1 приведена классификация цитопений, которую используют для градации нежелательных явлений [1].

Таблица 1.

Классификация цитопений по степеням тяжести (Шкала гематологической токсичности)

Степень	Анемия (Гемоглобин г/л)	Тромбоцитопения (Тромбоциты x 10 ⁹ /л)	Лейкопения (Лейкоциты x 10 ⁹ /л)	Нейтропения (Нейтрофилы x 10 ⁹ /л)
1 (легкая)	95–110	75–100	≥ 3,0–<4,0	≥ 1,5–<2,0
2 (умеренная)	80–94	50–74	≥ 2,0–<2,9	≥ 1,0–<1,5
3 (средняя)	65–79	25–49	≥ 1,0–<1,9	≥ 0,5–<1,0
4 (тяжелая/ угрожающая жизни)	< 65	< 25	< 1,0	< 0,5

Причинные факторы развития цитопенического синдрома

Причинами цитопений могут быть различные факторы, среди которых особое значение имеют следующие.

1. Онкологические заболевания, прежде всего с поражением костного мозга и сопровождающиеся нарушением образования кроветворных клеток: острые и хронические лейкозы, миелодисплазия, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, метастазы солидных опухолей в КМ, первичный, вторичный миелофиброз.
2. Инфекционные заболевания: группа вируса герпес (цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр / инфекционный мононуклеоз, поражение костного мозга 6 типом вируса герпес и др.), коревая инфекция, коклюш, паракоклюш, туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В, С и др.
3. Дефицитные состояния: железодефицитная анемия, авитаминоз В12; В9; белковый дефицит и др.
4. Наследственная патология: врожденная нейтропения, врожденные гипо- и апластические

анемии (анемия Фанкони, Эстрена-Дамешка, Джозефа-Блекфена-Даймонда).

5. Иммунного характера: иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения при аутоиммунных заболеваниях (например, при системной красной волчанке), аутоиммунная гемолитическая анемия (например, при неходжкинских лимфомах), апластическая анемия, аутоиммунная нейтропения (например, при ревматоидологических заболеваниях) и др.

Этиологическими факторами цитопений могут быть хронический стресс, токсическое воздействие некоторых препаратов, прежде всего, цитостатиков (например, алкилирующие препараты, блокаторы топоизомеразы), иммуномодуляторов (леналидомид), некоторых таргетных препаратов (ингибиторы тирозинкиназы) [2, 3]. Эти лекарственные средства угнетают работу клеток костного мозга. Кроме того, может иметь большое значение в развитии цитопений и лучевое поражение кроветворных клеток костного мозга (радиоактивное поражение, облучение рентгеновскими лучами, воздействие СВЧ).

Важно подчеркнуть, что в связи с совершенствованием медицинских технологий,

разработкой таргетных препаратов, которые обладают миелосупрессивным эффектом, нередко применяемых на протяжении многих лет или пожизненно для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний, увеличивается и частота цитопенических состояний, в том числе, угрожающих жизни больного. Это диктует необходимость совершенствования программы коррекции цитопенического синдрома, с учётом патогенетических особенностей повреждения костномозгового кроветворения и с наиболее целесообразными комбинациями современных средств терапии, включая как компоненты, препараты крови, так и ростовые факторы.

Особенности цитопении при онкологической и гематологической патологии.

Цитопении — это состояния, которые часто встречаются в онкологической и гематологической практике, они могут служить моделью для изучения повреждения костного мозга различными цитотоксическими агентами и патологическими иммунными процессами. Апластическая анемия может рассматриваться в качестве варианта длительной цитопении с уменьшением гемопоэтического плацдарма в костном мозге и возможными вирусными, химическими и физическими (включая ионизирующее облучение) этиологическими факторами. Индуцирующее действие миелотоксических факторов при данной патологии объясняется повреждающим эффектом на митохондриальный аппарат клеток, ингибированием клеточных предшественниц гемопоэза, иммуноопосредованной миелосупрессией с вовлечением Т-клеточного звена иммунитета. В то же время имеются косвенные данные о наследственной предрасположенности к развитию аплазии кроветворной ткани при неблагоприятных экзогенных воздействиях, свидетельством чего может служить повышенная частота встречаемости отдельных антигенов гистосовместимости у больных апластической анемией.

В качестве модели длительно текущей цитопении с неэффективным кроветворением и клональными нарушениями гемопоэза могут рассматриваться гипопластические варианты миелодиспластического синдрома (МДС). Напротив, постцитостатическая цитопения, индуцированная химиотерапией с развитием миелодепрессии, является моделью краткосрочной цитопении. При данном варианте глубина и длительность цитопении зависят как от миелотоксического агента и его дли-

тельности, так и от величины костномозгового резерва.

Трансфузии донорских эритроцитов

В лечении всех типов цитопений широко используется заместительная терапия в виде трансфузий эритроцитных компонентов крови для коррекции анемии, концентрата тромбоцитов — для предупреждения и купирования геморрагического синдрома. Однако необходимо учитывать тот факт, что назначение гемотрансфузионной терапии может приводить и к ряду осложнений. Например, несмотря на применение современных методов тестирования на различные вирусные инфекции, все же сохраняется риск передачи трансмиссивных инфекций (ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, цитомегаловирусной инфекции, парвовируса В19, Т-клеточной лимфомы взрослого человека и др.). Кроме того, существует риск иммунных осложнений (аллоиммунизация, иммуносупрессия, особенно у пациентов, получающих химиотерапию, острая легочная недостаточность, посттрансфузионная пурпура, реакция «трансплантат против хозяина», острые и отсроченные трансфузионные реакции), а при многократных трансфузиях эритроцитов (ТЭ) — гемосидероза.

Для снижения частоты посттрансфузионных осложнений предложена рестриктивная тактика (жесткое ограничение показаний для ТЭ, т. е. переливания при снижении уровня гемоглобина менее 70 г/л), что позволяет уменьшить частоту тромботических осложнений (острого инфаркта миокарда, отека легких и др.). Однако данная тактика может оказаться не приемлемой в категории пациентов с заболеваниями системы крови или с онкологической патологией, так как имеется ряд особенностей течения болезни: нестабильность течения основного заболевания, отрицательное влияние на кроветворение лучевой и химиотерапии, интоксикация за счет распада клеток или инфекций, иммуносупрессия, сердечная недостаточность, особенно у пожилых пациентов. Поэтому таким пациентам с анемией переливания донорских эритроцитов проводят и при более высоком уровне гемоглобина.

Важно подчеркнуть, что в качестве переносчиков газов крови в последние десятилетия все больше применяются компоненты, содержащие эритроциты со значительной редукцией примеси лейкоцитов, тромбоцитов и плазмы. Их применение значительно сокращает частоту посттрансфузионных пирогенных и иммун-

ных, в том числе аллергических, реакций. Так, нами исследована частота применения эритроцитсодержащих компонентов крови, включая фильтрованную эритроцитную массу (ФЭМ), отмытую эритроцитную массу (ОЭ), разморо-

женные и отмытые эритроциты (РЭМ), а также эритроцитную массу (ЭМ) в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за периоды с 2005 по 2014 и с 2015 по 2019 годы (Рисунок 1).

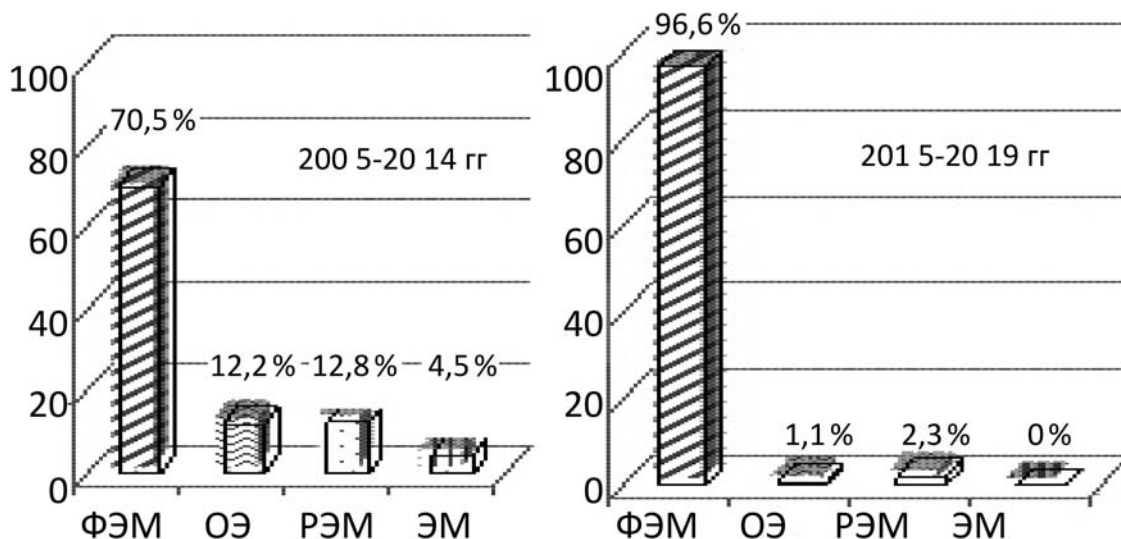


Рисунок 1. Частота применения эритроцитсодержащих компонентов крови у больных гемобластозами в различные периоды в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Установлено, что в последние годы наиболее востребованным эритроцитсодержащим компонентом крови была фильтрованная эритроцитная масса, реже — отмытые эритроциты, размороженная эритроцитная масса. Важно отметить, что эритроцитная масса без редукции лейкоцитарного и тромбоцитарного слоя не применялась, что привело к следующему:

1. редукции посттрансфузионных пирогенных реакций;
2. уменьшению риска передачи вирусных агентов, например, цитомегаловируса благодаря удалению лейкоцитов и тромбоцитов в компоненте;
3. не было ни одного случая развития реакции «трансплантат против хозяина» (благодаря применению облученной фильтрованной эритроцитной массы);
4. снижению риска аллоиммунизации, что важно при планировании аллогенных трансплантаций;
5. стандартизации дозы эритроцитной массы (например, в 2005–2007 гг. объем эритроцитной массы колебался от 90 до 300 мл, в последние годы — в пределах 300–370 мл), что позволяет точно знать объем перелитого компонента одному больному, следователь-

но, и оценить эффективность терапии и риск перегрузки организма железом.

Актуальные аспекты перегрузки организма железом и ее профилактики

Широкое использование эритроцитных компонентов крови с заместительной целью для быстрой коррекции анемии, несмотря на применение эффективных эритроцитсодержащих сред, может приводить к перегрузке организма железом. Избирая ограничительную тактику, назначая больше инфузионных сред, препаратов патогенетической направленности для лечения анемии, все же не всегда удается избежать трансфузий эритроцитов у некоторой категории больных, что может стать причиной гемосидероза внутренних органов из-за избыточного содержания в организме железа, полученного при переливаниях донорских эритроцитов. Так, ежемесячные переливания даже 1–2 доз эритроцитной взвеси уже через 1,5–2 года могут привести к переизбытку железа в организме.

Важно отметить, что в организме человека общий пул железа составляет приблизительно 3–5 г, из которых 1,8–2 г находится в гемоглобине эритроцитов и миоглобине мышц, до 1 г — в печени, до 0,6 г — в макрофагах, до

0,4–0,6 г — в различных ферментах организма. При этом 1 мл нормохромных эритроцитов содержит железа в среднем 1,16 мг, а в 1 единице эритроцитарной массы (300–360 мл) содержится около 200–250 мг железа. Следовательно, с учетом того, что объем циркулирующей крови (ОЦК) взрослого человека, имеющего гематокрит 40–45 %, составляет около 6 л (или 2000–2700 мл эритроцитов), что соответствует 10–12 единицам эритроцитарной массы, становится очевидным, что переливание 20 доз эритроцитов эквивалентно переливанию двух ОЦК, или полному содержанию пула железа человека в организме. Иначе говоря, после трансфузий 20 доз донорских эритроцитов удваиваются запасы железа в организме: с 5 до 10 г. Однако, если на начальных этапах избыток железа «утилизируется» благодаря эффективному функционированию транспортных белков организма, транспортирующих железо в органы-депо, то со временем наступает их перегрузка, с последующим повреждением тканей отдельных органов, что приводит к такому грозному осложнению как гемосидероз внутренних органов [4, 5].

Опасность избыточного содержания агрессивных форм железа заключается в том, что оно инициирует процесс свободно-радикального окисления, приводя к повреждению фосфолипидов клеточных мембран с последующим нарушением функции внутренних органов, эндокринных желез. Так, избыток железа в организме может приводить к таким последствиям, как: 1) задержка роста (при действии токсических концентраций железа на гипофиз, что характерно для талассемии); 2) сахарный диабет (высокое содержание железа оказывает свое отрицательное влияние на поджелудочную железу); 3) цитопении (развитие костномозговой недостаточности); 4) фиброз, цирроз печени с последующей ее недостаточностью (токсический эффект на гепатоциты); 5) кардиомиопатия с развитием сердечной недостаточности [4, 6, 7].

Поэтому крайне важно учитывать число всех (в течение жизни) перелитых доз эритроцитарной массы каждому больному, получающих многократные ТЭ, чтобы в дальнейшем своевременно мониторировать и диагностировать риск или уже развившуюся перегрузку организма железом. С этой целью необходимо оценить ферростатус больного. Для этого определяют, прежде всего, уровень ферритина в крови, изучают мазки пунктата костного мозга с помощью

специфической окраски по Перлсу, при которой детально оценивают макрофаги и синцитий, анализируют накопление железа в тканях печени и миокарда с помощью T2* взвешенной МРТ, а также исследуют функции эндокринных желез. Одним из наиболее доступных методов оценки перегрузки организма железом, применяемых в рутинной практике, является определение уровня ферритина. Обычно для больных, получающих многократные трансфузии, на перегрузку железа может указывать наличие в анамнезе более 20 переливаний эритроцитосодержащих компонентов крови и увеличение ферритина свыше 1000 нг/мл (или мкг/л). Однако не стоит забывать и о том, что уровень ферритина является «суррогатным» маркером, так как он является не только транспортным протеином (депо), но и белком острой фазы воспаления. Следовательно, уровень ферритина увеличивается не только вследствие повышения содержания железа в организме, но и при воспалительных реакциях или при высокой активности иммунной системы как ответ на злокачественную опухоль, а также в период химиотерапевтического лечения. Поэтому при диагностике избытка железа необходимо учитывать и такие факторы, как «воспаление», «активность злокачественной опухоли», что особенно часто наблюдается, например, в активной фазе острого лейкоза.

В регуляции обмена железа в организме человека ключевую роль играет гормон гепсидин, синтез которого индуцируется избытком железа и липополисахаридами мембран разрушенных микробных частиц, что наблюдается при воспалительном процессе. Гепсидин приводит к торможению абсорбции железа клетками крипты в энтероцитах, с одной стороны, и снижению высвобождения железа из макрофагов (из депо) и зрелых энтероцитов за счет снижения концентрации ферропортина — с другой. Следовательно, уровень гепсидина и ферритина увеличивается при инфекциях и злокачественных новообразованиях, что ведет к функциональному дефициту железа и развитию анемии. Однако при мутации гена, кодирующего гепсидин, когда гормон в крови практически отсутствует, наблюдается тяжелый переизбыток железа в организме с развитием гемохроматоза с поражением сердечной, эндокринной и других систем организма с развитием их недостаточности [8, 9].

Характерным для перегрузки железом является стойкое повышение уровня сывороточно-

го ферритина (свыше 1000 мкг/л), снижение уровня сывороточного трансферрина и повышение коэффициента насыщения трансферрина железом (> 60 %). Среди морфологических и биохимических критериев следует обратить внимание на повышенное количество сидеробластов в костном мозге, отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу) и высокую концентрацию железа в ткани печени [10].

По тяжести избыток железа в организме на практике принято делить на степени в зависимости от уровня ферритина в сыворотке крови (исследование содержания ферритина в крови), содержание железа в ткани печени (LIC* — концентрация железа в печени из расчета на сухое вещество) и миокарде (МРТ — T2*), как показано в *таблице 2*.

Таблица 2.

Степени тяжести перегрузки железом

Степень тяжести	Уровень ферритина мкг/ л	LIC* (мг Fe на 1 г сухого вещества печени)	МРТ — T2* сердца (мс)
Лёгкая	1000–1999	1, 2–6,9	14–20
Умеренная	2000–3999	7–14,9	8–13,9
Тяжелая	≥4000	≥15	<8

Если у больного выявлена легкая степень тяжести перегрузки организма железом, то за ним необходимо тщательно наблюдать, проводить мониторинг ферростатуса и рассматривать такого пациента в качестве кандидата на хелаторную терапию. В то же время, при средней степени тяжести и тяжелой перегрузке организма железом показана терапия хелаторами железа для того, чтобы не допустить последующего ухудшения состояния и развития гемосидероза с недостаточностью печени, или кардиомиопатии с сердечной недостаточностью [4, 5, 11].

Нами изучался риск перегрузки организма железом при целом ряде заболеваний системы

крови в зависимости от количества трансфузий эритроцитов. В ходе исследования выявлены группы больных, наиболее подверженных посттрансфузионной перегрузке организма железом — это пациенты с талассемией, первичным миелофиброзом (ПМФ), МДС, и АА (*таблица 3*). В то же время, у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ), острыми лейкозами (ОЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), множественной миеломой (ММ) и аутоиммунной гемолитической анемией (АГА), даже, несмотря на то, что у них выявлялась анемия, нередко тяжелой степени, число трансфузий в сумме было значительно меньше [4].

Таблица 3.

Количество трансфузий эритроцитов у различных категорий гематологических пациентов (Me)

Заболевание	Количество перелитых единиц ЭМ (Me)	Уровень ферритина в крови нг/мл (Me)
Талассемия	80	1846
Первичный миелофиброз	37	1476
МДС	35	1406
Апластическая анемия	32	1238
Неходжкинские лимфомы	22	1195
Острые лейкозы	20	1060
Хронический лимфолейкоз	19	797
Аутоиммунная гемолитическая анемия	17	227
Множественная миелома	14	102

Более того, перегрузка организма железом средней и тяжелой степени с риском развития гемосидероза внутренних органов, значительно чаще обнаружена у пациентов с талассе-

мией, ПМФ, МДС, АА, а также НХЛ (*рисунок 2*). При этом уровень ферритина ≥ 2000 нг/мл наблюдался более чем у 30 % таких больных. Следовательно, этим пациентам показана

терапия хелаторами железа. Однако следует не забывать, что ориентироваться лишь на биохимический маркер — ферритин — при констатации перегрузки организма железом нельзя, так как он отражает не только запасы железа, но и активность общего воспаления или опухолевого процесса в организме, являясь белком острой фазы воспаления. Поэтому при

существенном увеличении уровня ферритина необходимо оценить данные анамнеза (количество перелитых доз эритроцитов), концентрацию растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови, по возможности, МРТ T2* сердца, содержание железа в ткани печени (LIC*), а также исследовать пунктат костного мозга с окраской по Перлсу.

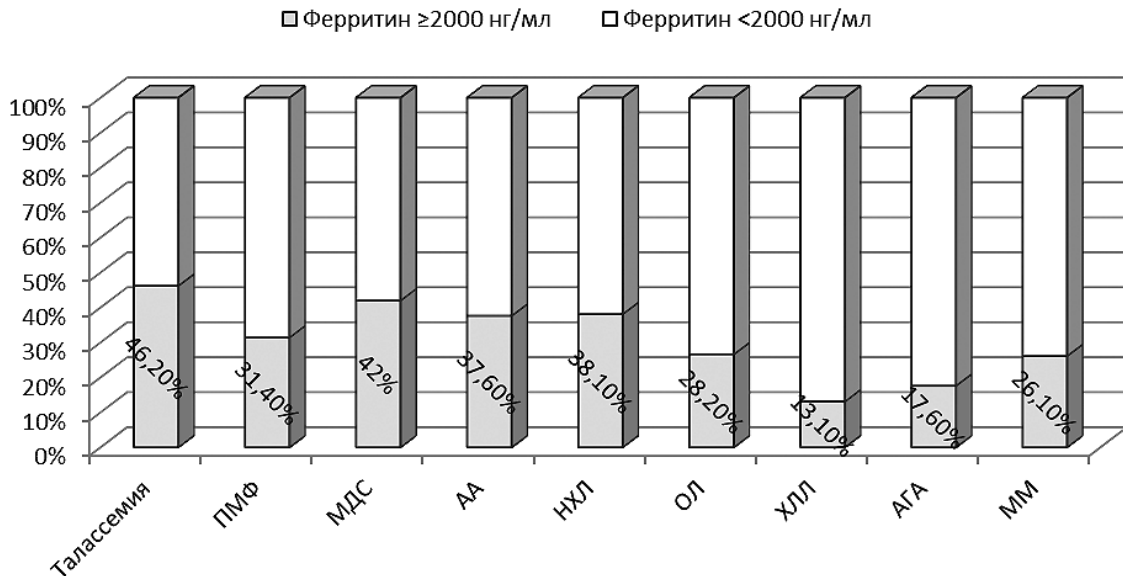


Рисунок 2. Частота выявления перегрузки железом средней и тяжелой степени у пациентов с различными заболеваниями системы крови.

Важно отметить, что при выявлении перегрузки организма железом и своевременном назначении адекватной терапии такому пациенту у него может существенно уменьшиться содержание железа, что не приведет к развитию гемосидероза внутренних органов.

Для наглядности представляется случай из практики течения заболевания с изменениями уровня ферритина у больной 39 лет с диагнозом врожденная гемолитическая анемия (бета талассемия, гетерозиготная форма), которой в течение жизни постоянно проводилась заместительная терапия эритроцитами компонентами крови в дозе 260 единиц (с возраста 5 лет по настоящее время).

Больная ШМХ, 39 лет, наблюдается в клиническом отделе гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с сентября 2008 года с диагнозом: (основной) гемолитическая наследственная анемия β-талассемия, гетерозиготная форма. Осложнения основного заболевания: гипохромная анемия IV ст. Сопутствующий диагноз: хронический вирусный гепатит В, персистирующая форма.

Из анамнеза болезни известно, что диагноз врожденной гемолитической анемии — малая β-талассемия — установлен на 1-м году жизни. В 5 летнем возрасте выполнена операция — спленэктомия. С 5 до 12 лет получала переливания эритроцитарной массы по 3–5 доз каждые 3 месяца (за 7 лет перелито 130 единиц эритроцитарной массы). В 12 лет в связи с гемолитической реакцией прекращены ТЭ. Уровень гемоглобина сохранялся в пределах 60–70 г/л. В 24 летнем возрасте у пациентки диагностируют трофическую язву левой голени, что потребовало возобновить переливания донорских эритроцитов. К моменту госпитализации пациентка получала постоянно по 2–4 единицы донорских эритроцитов каждые 3 месяца.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-медного цвета. Пульс 102 удара в минуту. При аускультации на верхушке и в точке Боткина выслушивался систолический шум. Печень увеличена до +11 см из-под края реберной дуги.

Гемограмма (28.09.2009): Эритроциты — $3,05 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 60 г/л, гемато-

крит — 22,8 %, ретикулоциты — 37%. Лейкоциты — $21,4 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: миелоциты — 2 %, метамиелоциты — 0 %, палочкоядерные — 8 %, сегментоядерные — 27 %; эозинофилы — 5 %, базофилы — 2 %, лимфоциты — 41 %, моноциты — 15 %. СОЭ — 37 мм/ч. Тромбоциты — 868×10^9 /л. Анизоциты, мишеневидные эритроциты, полихромазия.

Биохимические показатели. Общий билирубин — 28,7 мкмоль/л (непрямой — 25 мкмоль/л). АлАТ — 3,1 ммоль/л, АсАТ-2,6, Электролиты — ионизированный кальций — 1,37 ммоль/л. Данные обмена железа: сывороточное железо — 80,2 мкмоль/л, ферритин — 8657 нг/мл (в норме от 20 до 291 нг/мл), Трансферрин — 1,74 г/л, процент насыщения трансферрина — 106,2 % (в норме от 15 до 50 %).

По данным ЭХО-кардиографического обследования выявлены признаки сердечной недостаточности: концентрическая гипертрофия левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки — 1,5 см, задней стенки — 1,4 см).

Индекс массы миокарда 145 г/м^2 с умеренным снижением глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса 45 %) за счет диффузной гипокинезии стенок миокарда. Дилатация левого предсердия (переднезадний размер 5 см).

В связи с анемией, наличием признаков перегрузки организма железом (включая сердечную недостаточность, снижение функции печени), проводилась терапия: деферозамин (Десферал) по 40 мг/кг (суточное введение) 7 дней, деферазирокс (Эксиджад) ежедневно по 20 мг/кг (в течение 1 года и 5 месяцев); трансфузии эритроцитов (5 доз каждые 6 месяцев); 6 циклов плазмафереза (удалено 3,860 л плазмы).

В ходе лечения анемия была компенсирована, в гемограмме уровень гемоглобина повысился до 93 г/л (таблица 4), уровень ферритина снизился за первый месяц до 5674 нг/мл.

В течение 3-х лет пациентка получала Эксиджад (до 40 мг/кг) с параллельными трансфузиями донорских эритроцитов (3–5 доз каждые 3 месяца).

Таблица 4.

Динамика показателей красной крови и уровня ферритина у пациентки ШМХ в процессе лечения

Периоды терапии	До начала хелаторной терапии	Показатели в процессе терапии (хелаторами железа и трансфузиями эритроцитарной массы)						
		Эксиджад 20 мг/кг + Десферал 40 мг/кг (7 дн.) + ТЭ	Эксиджад 20 мг/кг + ТЭ (4 доз / 3 мес)	Эксиджад 30 мг/кг + ТЭ (4 доз / 3 мес.)	Эксиджад 40 мг/кг + ТЭ (5 доз / 3 мес.)	Эксиджад 40 мг/кг + ТЭ (3–4 доз / 3 мес.)	Эксиджад 40 мг/кг + ТЭ (3–5 доз / 3 мес.)	Эксиджад 30 мг/кг + ТЭ (3–5 доз / 3 мес.)
Терапия	ТЭ (2–4 единицы/каждые 3 мес.)							
Дата	28.09.09	21.10.09 (1 мес.)	02.03.11 (+17 мес.)	02.07.11 (+4 мес.)	04.10.11 (+3 мес.)	16.03.12 (+6 мес.)	19.02.13 (+11 мес.)	10.10.13 (+8 мес.)
период исследов.	1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроц. $\times 10^{12}$ /л	3,05	4,03	3,99	3,92	4,01	3,99	4,21	4, 21
Hb (г/л)	60	93	99	97	95	94	103	103
Htc (%)	22,8	30,3	30,4	30,8	29,9	30,1	32,7	32, 7
Ферритин (нг/мл)	8657	5674	5101	5080	4940	2664	1160	1160

В процессе такого лечения уровень ферритина удалось снизить до 1160 нг/мл (рисунок 3).

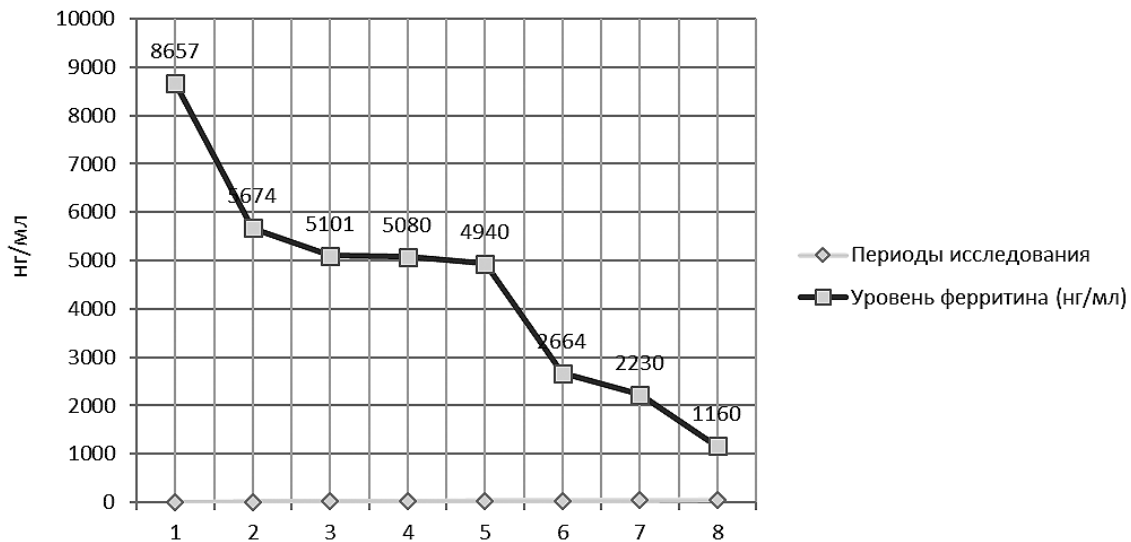


Рисунок 3. Динамика уровня ферритина у пациентки ШМХ на фоне хелаторной терапии.

Несмотря на то, что у больной не удалось получить значительного улучшения общего состояния, прогрессирование перегрузки организма железом остановлено. Более того, у пациентки уменьшились размеры печени — до +0, 5–1 см из-под края реберной дуги (ранее были размеры до +11 см). При исследовании содержания железа в 2016 г. (через 6 лет с момента начала терапии) в ткани печени (LIC*) — концентрация железа из расчета на сухое вещество составила 15,1 мг/г (соответствует средней степени тяжести) и миокарде (МРТ — T2*) — 21,5 мс (соответствует норме, см. табл. 2). В настоящее время у больной уровень ферритина не превышает 1000 нг/мл, несмотря на то, что она продолжает получать заместительную терапию — трансфузии эритроцитов (2–4 единицы каждые 3 мес.) и Эксиджад по 20–30 мг/кг массы тела.

Представленным клиническим случаем показана эффективность хелаторной терапии в виде существенного снижения концентрации ферритина у больной врожденной гемолитической анемией — β -талассемией, имеющей исходно тяжелую перегрузку организма железом. При этом заболевании данный вид лечения применяется наиболее часто, так как эта категория пациентов требует многократных переливаний эритроцитов.

Таким образом, углубленное исследование эффективности хелаторной терапии у больных МДС, апластической анемией и некоторыми другими гематологическими заболеваниями, у которых развилась перегрузка железом, обусловленная длительной трансфузионной

зависимостью от донорских эритроцитов, представляется также актуальным направлением.

Эритропоэзстимулирующая терапия

Одним из путей решения проблемы эффективной коррекции анемии является назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП). Однако данный вид лечения назначается не всем категориям больных. Эритропоэзстимулирующую терапию назначают онкологическим пациентам с солидными опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), а также МДС с благоприятным или промежуточным I прогнозом [12]. Важно при этом подчеркнуть, что при солидных опухолях, ЛПЗ показанием для назначения эритропоэтинов является анемия, в основе генеза которой лежит миелосупрессивный эффект химиотерапии, т. е. анемия, индуцированная противоопухолевой терапией (включая и таргетные препараты).

Для оценки эффекта терапии рекомбинантным эритропоэтином учитываются прибавка гемоглобина и достижение целевого уровня гемоглобина. Поэтому эффективной терапией считается, если у больного достигнут целевой уровень гемоглобина 120 г/л. Также положительным ответом считается и повышение гемоглобина на ≥ 20 г/л или ежемесячная прибавка его уровня на ≥ 10 г/л [13].

В гематологической клинике ФГБУ РНИИГТ ФМБА России нами проведено изучение эффективности рекомбинантного эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями. В целом, положительный ответ от

корректирующей терапии ЭПСП при различных ЛПЗ был достигнут у 64,5 % пациентов. Однако незначительно отличалась частота ответа на эритропоэтин в зависимости от группы больных,

как показано на *рисунке 4*. Так, при индолентных НХЛ положительный результат констатирован у 77,3 %, при множественной миеломе — у 61,8 %, при хроническом лимфолейкозе — у 60,9 %.

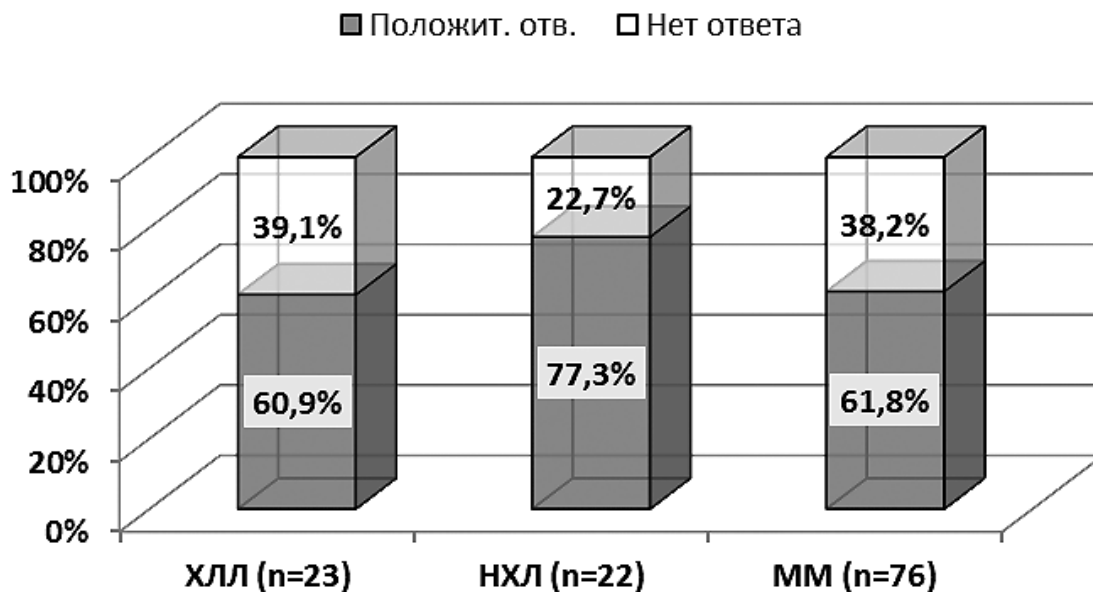


Рисунок 4. Эффективность препаратов эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Как ранее было сказано, коррекцию анемии с помощью эритропоэстимулирующих агентов проводят не только пациентам с ЛПЗ, но и с МДС, а в некоторых случаях и больным ПМФ, с той целью, чтобы отдалить период назначения трансфузий эритроцитов. Кроме того, ЭПСП назначают и больным хроническим миелолейкозом, причиной анемии у которых был миелотоксический эффект блокатора тирозинкиназы. Так, по результатам наших собственных исследований, при миелодиспластическом синдроме эритроцитарный ответ достигался у 35,7 % больных, при первичном миелофиброзе — у 50 %, при хроническом миелолейкозе — у 72,2 % [2, 14].

Важно при оценке достижения ответа на терапию рекомбинантным эритропоэтином не только увеличить уровень гемоглобина на 20 г/л, но и достичь снижения зависимости от трансфузий эритроцитов. Под понятием

«зависимость от трансфузий эритроцитов» принято считать переливание ≥ 2 единиц в течение последних 8 недель. И обратное понятие «трансфузионная независимость» — отсутствие потребности в переливаниях эритроцитной массы в течение трех последовательных месяцев при минимальном и стабильном уровне гемоглобина ≥ 90 г/л [15].

Так, по результатам собственного исследования у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями, назначение терапии рекомбинантным эритропоэтином этой категории больных, зависимых от переливаний эритроцитов, позволило снизить трансфузионную зависимость в 2 раза по сравнению с контрольной группой больных (*рисунком 5*), в которой пациентам проводилась лишь заместительная терапия с помощью переливаний, но без назначения ЭПСП [2].

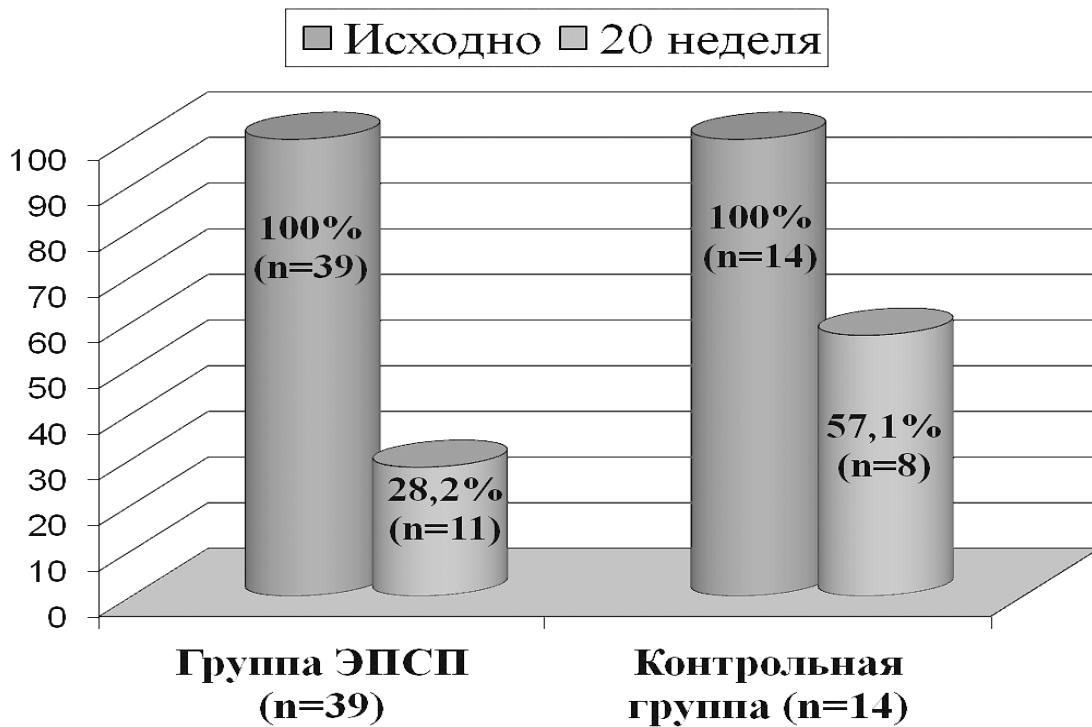


Рисунок 5. Снижение трансфузионной зависимости при назначении препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (АТР) в терапии онкогематологических больных

Препараты — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов обладают высокой эффективностью и в последние годы широко применяются в лечении иммунной тромбоцитопении в основном в качестве второй или третьей линии терапии, когда у больных констатирована неэффективность кортикостероидной терапии. Кроме этого у АТР, в частности у элтромбопага, выявлен и положительный эффект не только на тромбоцитарный рост, но и на ранние стволовые предшественники гемопоэза, поэтому у больных апластической анемией, гипопластическим вариантом миелодиспластического синдрома назначение препарата позволяет получить гематологический ответ, а у части пациентов и ремиссию заболевания.

Например, использование АТР у пациентов с апластической анемией позволяет получить ответ даже в режиме монотерапии. Однако применение АТР в комплексе с иммуносупрессивными препаратами повышает эффективность терапии в 1,5–2 раза. В исследовании Ecsedi M. и соавторов в ходе лечения 134 больных апластической анемией с помощью элтромбопага в дозе по 50–150 мг в день (длительность терапии составляла (Me) 15,3 недель)

в комплексной терапии с АТГАМом и циклоспорином А общий ответ наблюдался у 62 % [16]. Похожие результаты показали и в своем ретроспективном анализе Konishi A. и соавторы, изучая результаты лечения 11 больных АА. В ходе терапии элтромбопагом общий ответ был констатирован у 55 % [17]. Winkler T. и соавторы, проводя свое исследование, в которое были включены пациенты с апластической анемией, рефрактерные к иммуносупрессивной терапии, заключили, что назначение элтромбопага должно быть длительным, т. е. не менее 24 месяцев, с использованием максимальной дозы — по 150 мг ежедневно, так как на терапию в течение 12 месяцев отвечает лишь четверть больных АА [18]. По результатам их исследования общий ответ у больных АА рефрактерных к иммуносупрессивным средствам достигался в 50 % случаев.

Hong Y. и соавторы, проведя метаанализ исследований, посвященных изучению эффективности элтромбопага у пациентов с АА, выявили, что в режиме монотерапии на АТР общий ответ был достигнут у 47 % больных. В то же время, назначая элтромбопаг в комплексной терапии с иммуносупрессивными препаратами (АТГАМ, циклоспорин А), они отметили, что частота положительного ответа была выше, достигая 88 %, но при условии, что ранее анти timoци-

тарный иммуноглобулин этим больным не применялся. В то же время, если ранее отмечалась рефрактерность к АТГАМу, общий ответ не превысил 17 % [19].

Важно отметить, что, несмотря на удовлетворительные результаты терапии АА с помощью АТР, в литературе появляются и негативные данные о возникновении клональной эволюции в МДС на фоне приема элтромбопага [16, 18, 19]. Однако необходимо заметить, что вероятность трансформации АА в МДС является давно известным фактом и наблюдается у больных АА, получающих иммуносупрессивную терапию и компоненты крови. Поэтому эти данные, в целом, требуют дальнейшего детального изучения на большей когорте пациентов.

Еще перспективным направлением применения АТМ является использование их для коррекции тромбоцитопении у пациентов с АА после аллогенной трансплантации, у которых в течение длительного периода нет тромбоцитарного ответа. У этой категории пациентов эффект достигается, как показали в своем исследовании Yuan C. и соавторы, в 62 % случаев при использовании элтромбопага начиная с 25–50 мг/ день [20].

В последние годы АТР стали применять и для лечения МДС. Так, известно, что миелодиспластический синдром характеризуется неэффективным гемопоэзом и часто — цитопеническим синдромом, для коррекции которого уже десятилетия применяются препараты рекомбинантного эритропоэтина и колониестимулирующий фактор гранулоцитопоэза (Г-КСФ) с положительным эффектом у 25–45 % пациентов. Аналогично эритропоэтинам и Г-КСФ, с недавнего времени в этой категории пациентов стали назначать агонисты рецепторов тромбопоэтина, так как частым проявлением заболевания у них бывает тромбоцитопения, нередко проявляющаяся выраженным геморрагическим синдромом. Назначение же больным МДС препаратов АТР как в монорежиме, так и в комплексной терапии, например, с леналидомидом или с гипометилирующими агентами, позволяет повысить тромбоциты в периферической крови, уменьшить геморрагический синдром. Тем не менее, в настоящее время недостаточно изучен вопрос безопасности назначения агонистов тромбопоэтина при МДС: имеются клинические исследования, в которых показан опыт безопасного использования АТР, но есть и данные, показывающие увеличение риска трансформации в острый лейкоз [21, 22, 23].

Более того, с учетом высокой эффективности в отношении корригирующего эффекта, отсутствия доказательной базы достоверности увеличения серьезных нежелательных явлений, в настоящее время элтромбопаг может быть использован для лечения тромбоцитопении при МДС, остром миелоидном лейкозе, в том числе тем больным, которым нет возможности провести соответствующее противоопухолевое лечение [24].

Таким образом, элтромбопаг не только эффективен в терапии иммунной тромбоцитопении, но и для лечения больных АА, МДС, а в некоторых случаях и для коррекции стойкой тромбоцитопении у пациентов с острым миелоидным лейкозом. При этом по имеющимся в настоящее время в литературе данным доказанного увеличения нежелательных явлений не выявлено. Следовательно, с учетом высокой его эффективности у пациентов с апластической анемией, МДС назначение данного агониста рецепторов тромбопоэтина оправдано. Однако важно помнить об адекватной терапевтической дозе препарата и длительности его назначения у этой категории пациентов.

Заключение. Цитопенический синдром при гемобластозах, являясь следствием несостоятельности КМ и/или результата воздействия на него химиотерапевтических, таргетных и иммуносупрессивных средств, а также ионизирующего действия лучевой терапии, является вариантом различных механизмов повреждения гемопоэтической ткани агрессивными факторами и некоторым образом может служить моделью для изучения эффективности коррекции с помощью заместительной (гемокомпонентной) и гемостимулирующей терапии. Исследование патогенетических особенностей развития цитопений у пациентов с депрессией кроветворения позволят разработать эффективный алгоритм их коррекции с учетом особенностей клинико-лабораторных данных. Проведенные ранее исследования по изучению результативности использования донорских компонентов крови, применения эритропоэзстимулирующих агентов, назначения препаратов хелирующих избыток железа у конкретного пациента, позволит разработать эффективную программу профилактики и терапии перегрузки организма железом у больных, получающих многократные переливания эритроцитсодержащих компонентов крови. Исследования эффективности применения агонистов рецепторов тромбопоэтина у боль-

ных некоторыми онкогематологическими заболеваниями позволит улучшить результаты лечения пациентов с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, в том числе и после аллогенной трансплантации, а в некоторых случаях и острым миелоидным лейкозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Provan D, Baglin T, Dokal I, de Vos J. Oxford Handbook of Clinical Haematology // Oxford University Press, Third edition (2015), 2015: 824 p.
2. Бессмельцев С. С., Романенко Н. А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: рук. для врачей / С. С. Бессмельцев, Н. А. Романенко.— М.: СИМК, 2017: 228 с.
3. Романенко Н. А., Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С. Эффективность коррекции анемии у больных хроническим миелолейкозом, развившейся на фоне терапии иматинибом // Биомедицинский журнал Medline.ru. 2010; 11: 376–389.
4. Грицаев С. В., Даваасамбуу Б., Романенко Н. А., Абдулкадыров К. М. Отбор больных для терапии хелаторами железа // Клин. Онкогематология. 2013; 6(2): 204–209.
5. Романенко Н. А. Терапия и профилактика анемии и перегрузки железом у больных миелодиспластическим синдромом // Биомедицинский журнал Medline.ru. 2012; 13: 967–986.
6. Cazzola M., Della Porta M. G., Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2008(1): 166–175.
7. Gattermann N. Pathophysiological and clinical aspects of iron chelation therapy in MDS. Curr Pharm Des. 2012; 18(22): 3222–3234.
8. Цветаева Н. В., Левина А. А., Мамукова Ю. И. Основы регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. 2010.3(3): 278–283.
9. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload // J. Biol. Chem. 2001; 276(11): 7811–7819.
10. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клин. онкогематол. 2015; 8(4): 355–361.
11. Taher A., El Rassi F., Isma'eel H. et al. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia // Haematologica. 2008; 93(10): 1584–1586.
12. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии под ред. Академика РАН М. И. Давыдова, 2-е издание дополненное. М., 2018, 228 с. [rassc.org. Электронный ресурс; последнее обращение 17.04.2020].
13. Романенко Н. А., Бессмельцев С. С., Беркос М. В., Розанова О. Е., Абдулкадыров К. М. Прогностическая значимость ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией // Тер. Архив. 2013; 85(8): 81–86.
14. Романенко Н. А., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Эффективность эритропоэзстимулирующих препаратов при анемии у больных миелодиспластическим синдромом / Гематология и трансфузиология. 2013; 58(4): 18–21.
15. Cheson B. D., Greenberg P. L., Bennett J. M. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006; 108(2): 419–25.
16. Ecsedi M., Lengline E., Knol-Bout C. et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. Ann Hematol. 2019; 98(6): 1341–1350.
17. Konishi A., Nakaya A., Fujita S. et al. Evaluation of eltrombopag in patients with aplastic anemia in real-world experience // Leuk. Res. Rep. 2019; 5(11): 11–13.
18. Winkler T., Fan X., Cooper J. et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. Blood. 2019; 133(24):2575–2585.
19. Hong Y., Li X., Wan B. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Drug Investigating. 2019; 39(2): 141–156.
20. Yuan C., Boyd A. M., Nelson J. et al. Eltrombopag for Treating Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(7): 1320–1324.
21. Basood M., Oster H. S., Mittelman M. Thrombocytopenia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Still an Unsolved Problem Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018; 10(1): e2018046. doi: 10.4084/MJHID.2018.046. [Электронный ресурс; последнее обращение 23.04.2020]

22. Oliva E. N., Alati C., Santini V. et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(3): 127–136.
23. Swaminathan M., Borthakur G., Kadia T. M. et al. A phase 2 clinical trial of eltrombopag for treatment of patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating-agent failure. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(9): 2207–2213.
24. Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Haematol.* 2018; 5(1): 34–43.

**Михалева М. А.¹, Мартынкевич И. С.¹, Булдаков И. А.¹, Петров С. В.¹,
Кувшинов А. Ю.¹, Четкин А. В.¹, Волошин С. В.^{1,2,3}**

¹ ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург;

² ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург.

ВОЗМОЖНОСТИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

**Mikhaleva M. A.¹, Martynkevich I. S.¹, Buldakov I. A.¹, Petrov S. V.¹, Kuvshinov A. Yu.¹,
Chechetkin A. V.¹, Voloshin S. V.^{1,2,3}**

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

² Military Medical Academy named after S. M. Kirova, Saint-Petersburg;

³ North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg.

NEW GENERATION SEQUENCING CAPABILITIES IN DETERMINING MUTATION STATUS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Резюме. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — гетерогенное заболевание не только по клиническому течению, иммунофенотипу трансформированных В-лимфоцитов (коэкспрессия CD5⁺ с CD19⁺ и CD20⁺ с CD23⁺), но и по генетическим группам риска. Быстрый прогресс в технологиях секвенирования нового поколения позволяет расшифровать мутационный статус заболевания, генетическую и эпигенетическую вариабельность ХЛЛ, и оценивать ее влияние на характер течения заболевания. Идентификация драйверных мутаций позволяет расширить наше понимание патогенеза ХЛЛ и выбрать потенциальные «мишени» для терапии, способствуя разработке и внедрению как новых таргетных препаратов, так и их комбинаций.

Ключевые слова. Секвенирование нового поколения, таргетное секвенирование, хронический лимфолейкоз.

Abstract. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a heterogeneous disease not only in the clinical course, immunophenotype of transformed B-lymphocytes (coexpression of CD5⁺ with CD19⁺ and CD20⁺ with CD23⁺), but also by genetic risk groups. Rapid progress in next generation sequencing technologies allows us to decipher the mutational status of the disease, the genetic and epigenetic variability of CLL, and evaluate its effect on the nature of the disease's course. Identification of driver mutations allows us to expand our understanding of the pathogenesis of CLL and to select potential "targets" for therapy, contributing to the development and implementation of both new targeted drugs and their combinations.

Key words: next-generation sequencing, targeting sequencing, chronic lymphocytic leukemia.

Введение. В настоящее время молекулярно-генетические исследования занимают важное место в диагностике и прогнозе течения онкогематологических заболеваний, поскольку их возникновение напрямую связано с появлением и накоплением мутаций в генах. Важным фактом является клональная эволюция, приобретение вторичных мутаций в процессе лечения онкогематологических заболеваний, что приводит к рецидивам, а также обуславливает появление рефрактерных форм заболевания. Возможность анализа нуклеотидной последовательности ДНК с использованием как традиционных, так и новейших технологий, позволяет детально охарактеризовать молекулярное разнообразие опухолевого клона и оценить клинические риски в каждом индивидуальном случае.

Современные методы молекулярной диагностики лимфопролиферативных заболеваний построены как на уже считающихся классическими исследованиях генома — цитогенетическом анализе (стандартное кариотипирование, флуоресцентная *in-situ* гибридизация (FISH), методах полимеразной цепной реакции (ПЦР)), так и на стремительно развивающихся методах секвенирования. Новейшая технология расшифровки генома — секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), ставшая одним из перспективных направлений среди диагностических методов.

Технология NGS обеспечивает анализ генетического профиля различных лимфопролиферативных заболеваний [1, 2, 3], включая ХЛЛ, с точностью до одного нуклеотида.

Технология NGS и ХЛЛ. Секвенирование нового поколения представляет собой усовершенствованный метод Сэнгера, основанный на электрофорезе и открытый более 40 лет назад [4]. Технологии NGS позволили преодолеть два основных недостатка метода Сэнгера: низкую пропускную способность и относительно высокую себестоимость. Принцип NGS основан на возможности одновременного прочтения множества генов, в том числе всего генома, увеличивая при этом скорость исследования и объем полученных данных, при снижении себестоимости анализа.

Технология NGS стала генетическим тестом, позволяющим, в зависимости от поставленной задачи, как секвенировать весь геном или экзом, так и использовать таргетные панели генов.

Исследование, выполненное группой ученых Quesada V., et al. (2012) на образцах 105 пациентов с ХЛЛ, позволило выявить 1246

соматических мутаций, потенциально влияющих на функцию генов. При этом более чем в одном образце опухоли идентифицировали 78 функционально измененных генов. Ген SF3B1 был мутирован у 9,7 % больных, а дальнейший анализ полученных данных показал ассоциацию мутаций в гене SF3B1 с быстрым прогрессированием заболевания и сокращением общей выживаемости пациентов [5].

Puente X., et al. провели сочетанное полногеномное и полноэкзомное секвенирование образцов 4-х пациентов с ХЛЛ и выявили 46 соматических мутаций, потенциально изменяющих функцию генов. Дальнейший анализ данных мутаций у 363 пациентов с ХЛЛ выявил рекуррентные мутации в 4 генах: NOTCH1, XPO1, MYD88 и KHLN6 [6]. Насколько известно, это первый комплексный анализ клинических данных и результатов полногеномного секвенирования. Было выявлено, что мутации MYD88 и KHLN6 преобладают в случаях ХЛЛ с мутированным статусом вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов, тогда как мутации NOTCH1 и XPO1 — с немутированным статусом.

Работы Landau D., et al., выполненные в 2013 г. [7] и в 2015 г. [8], позволили раскрыть паттерны клональной эволюции ХЛЛ и связать появление новых субклонов трансформированных В-лимфоцитов с неблагоприятными клиническими исходами.

Таким образом, полногеномное и полноэкзомное секвенирование при ХЛЛ привело к открытию новых драйверных мутаций, включая мутации в некодирующих областях, и позволило пролить свет на роль сигнальных путей в патогенезе ХЛЛ.

В настоящее время, результаты выполненных NGS исследований у больных ХЛЛ свидетельствуют об участии в патогенезе ХЛЛ 8 основных сигнальных путей из известных 12 с выявленными драйверными мутациями в них [9].

Предполагаемые сигнальные пути ХЛЛ (рисунок 1):

1. сигнальный путь NOTCH: NOTCH1, FBXW7 [5, 6, 10].
2. сигнальный путь Wnt: LRP1B [5, 6, 10], MED12 [7, 11], FAT1 [12, 13], Nkd2 [14].
3. путь передачи сигнала через В-клеточный рецептор: BTK и PLCG2 [12, 13], NRAS и KRAS [7, 15], BRAF [16, 17], ITPKB [7, 14, 18], KLHL6 [5, 6, 10].
4. врожденный воспалительный ответ: MYD88 [5, 6, 10], RIPK1 [7, 19], BIRC3, MAP2K1 и MAP2K3 [14], MAPK1 [5, 6, 10].

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- 5. модификация хроматина: ZMYM3 [5, 6, 10], CHD2 [6, 7, 20], HIST1H1E [7, 21], HIST1H1C [14].
- 6. процессинг и транспорт мРНК: SF3B1 и DDX3X [5, 6, 10], XPO1 [6, 7, 20]; RPS15, POLR3B и RANBP2 [14].
- 7. дифференцировка В-клеток: BCOR [7, 22], EGR2 [7, 16, 23], IKZF3 [14].
- 8. ответ на повреждения ДНК, контроль клеточного цикла: TP53 и ATM [5, 6, 10], SAMHD1 [7, 24], POT1 [6, 7, 20], BRCC3 [14].

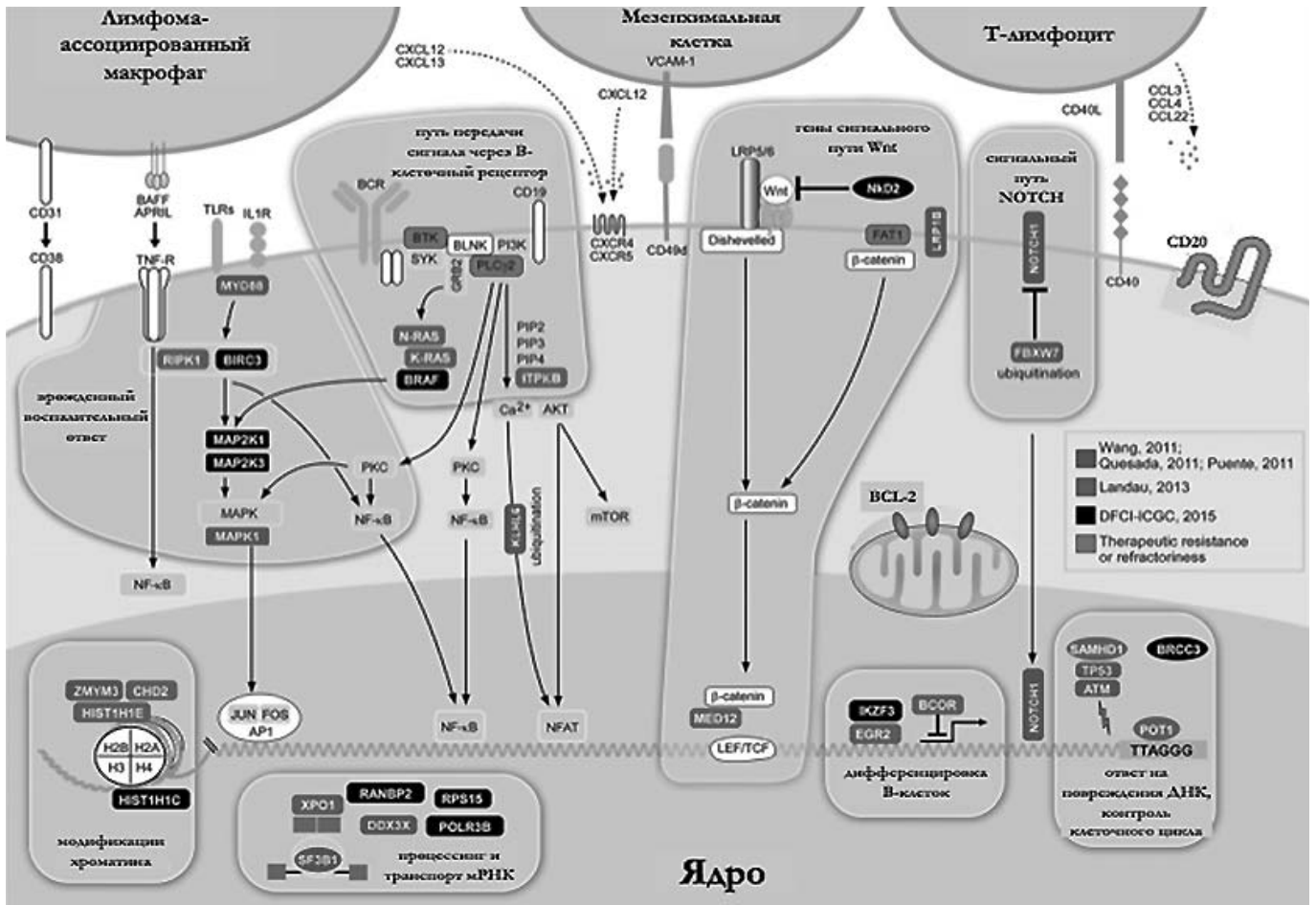


Рисунок 1. Основные предполагаемые клеточные пути ХЛЛ (адаптировано из [25]).

Целью настоящего исследования является разработка таргетной NGS-панели для диагностики мутационного статуса больных ХЛЛ, основанная на опубликованных современных данных (таблица 1).

Таблица 1.

Таргетная NGS-панель для диагностики соматических мутаций ХЛЛ

№	Название гена	Локализация гена	Транскрипт*	Частота встречаемости
1	ATM	11q22.3	NM_000051.3	8–25,6% [7, 8, 26, 27, 29]
2	BCOR	Xp11.4	NM_001123385.2	2–8,1% [7, 8, 27]
3	BIRC3	11q22.2	NM_001165.5	4–15,5% [8, 26, 27, 29]
4	BRAF	7q34	NM_001374244.1	2,5–5% [8, 28, 29]
5	BRCC3	Xq28	NM_001018055.2	1% [8]
6	BTK	Xq22.1	NM_000061.3	1–10% [28]
7	CHD2	15q26.1	NM_001271.4	4–5% [7, 8]
8	DDX3X	Xp11.4	NM_001356.5	2% [7, 8]

Продолжение таблицы

№	Название гена	Локализация гена	Транскрипт*	Частота встречаемости
9	EGR2	10q21.3	NM_000399.5	1–3% [7, 8]
10	FAT1	4q35.2	NM_005245.4	8,1% [27]
11	FBXW7	4q31.3	NM_001349798.2	1,3–5% [8, 26, 29]
12	H1–4 (HIST1H1E)	6p22.2	NM_005321.3	1–3% [7, 8]
13	H1–2 (HIST1H1C)	6p22.2	NM_005319.4	
14	IKZF3	17q12–21.1	NM_012481.5	2% [8]
15	ITPKB	1q42.12	NM_002221.3	2% [7]
16	KRAS	12p12.1	NM_033360.4	2–4,7% [7, 8, 27]
17	LRP1B	2q22.1–q22.2	NM_018557.3	
18	MAPK1	22q11.22	NM_002745.5	2% [8]
19	MAP2K1	15q22.31	NM_002755.4	
20	MAP2K3	17p11.2	NM_145109.3	
21	MED12	Xq13.1	NM_005120.3	2% [7, 8]
22	MYD88	3p22.2	NM_002468.5	1, 5–10% [7, 8, 25, 27, 29]
23	NOTCH1	9q34.3	NM_017617.5	4–24,1% [7, 8, 26, 27, 29]
24	NkD2	5p15.33	NM_033120.4	
25	NRAS	1p13.2	NM_002524.5	1,5–10% [7, 8, 26, 27]
26	PLCG2	16q23.3	NM_002661.5	
27	POLR3B	12q23.3	NM_018082.6	
28	POT1	7q31.33	NM_015450.3	2,5–7% [7, 8, 27, 29]
29	RANBP2	2q13	NM_006267.5	
30	RIPK1	6p25.2	NM_001354930.2	3% [7]
31	RPS15	19p13.3	NM_001018.5	0,88–19,5% [8, 26]
32	SAMHD1	20q11.23	NM_015474.4	2–9,8% [7, 8, 26]
33	SF3B1	2q33.1	NM_012433.4	5–24,9% [7, 8, 26–29]
34	TP53	17p13.1	NM_000546.5	5,3–50% [7, 8, 26, 27, 29]
35	XPO1	2p15	NM_003400.4	1,8–11,5% [7, 8, 26–28]
36	ZMYM3	Xq13.1	NM_201599.3	2–3% [7, 8, 29]

Примечания: *Справочные номера транскриптов могут быть обновлены вследствие изменения версии базы данных RefSeq (NCBI Reference Sequence Database, Референсная база данных последовательностей Национального центра биотехнологической информации) [30].

Молекулярное разнообразие ХЛЛ определяет его выраженную клиническую гетерогенность: от наблюдаемых десятилетиями и не нуждающихся в терапии, до быстро прогрессирующих в течение нескольких месяцев, несмотря на активное лечение. Понимание молекулярных характеристик, лежащих в основе патогенеза ХЛЛ, становится приоритетом в свете расширяющихся возможностей современной таргетной терапии ХЛЛ (рисунки 2).

Одним из первых достижений в терапии ХЛЛ стали разработка и применение моноклональных антител: анти-CD20 (ритуксимаб, офатумумаб, обинтузумаб) и анти-CD52 (алемтузумаб),

эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями [31–38] и последующей рутинной практикой.

Внедрение таргетных препаратов в клиническую практику стало следующим важным достижением в терапии ХЛЛ. В проводимых исследованиях была доказана высокая эффективность и относительно низкий профиль токсичности ингибиторов В-клеточного сигнального пути (ибрутиниб [39, 40], акалбрутиниб [41, 42], иделалисиб [43]), ингибитора Bcl-2 (венетоклакс [44, 45]) и иммуномодуляторов (леналидомид [46, 47]).

Химиотерапия	Моноклональные антитела	BCR ингибиторы	BCL2 ингибиторы	CAR-T клеточная терапия
Хлорамбуцил Флударабин Циклофосфамид Бендамустин	Анти-CD20: ✓ Ритуксимаб ✓ Обинтузумаб ✓ Офатумумаб Анти-CD52 Алемтузумаб	ВТК ингибиторы ✓ Ибрутиниб Акалабрутиниб PI3K ингибиторы Идеалисиб Дувелисиб	✓ Венетоклакс Иммуномодуляторы Леналидомид	Аллогенная трансплантация костного мозга
	Сопроводительная терапия			
	✓ - зарегистрированные таргетные препараты в РФ			

Рисунок 2. Возможности терапии ХЛЛ в 2020 г.

Иммунохимиотерапевтические комбинации и новые лекарственные агенты улучшили качество и продолжительность ответов с ожидаемым временем наступления прогрессирования заболевания, превышающим пятилетний порог, тем самым увеличивая время наблюдения, необходимое для оценки клинически значимых различий беспрогрессивной выживаемости и общей выживаемости в проводимых исследованиях [48].

Заключение. Секвенирование нового поколения применяется в онкогематологии как в диагностических, так и в прогностических целях. Полногеномное и полноэкзомное NGS позволило раскрыть выраженную генетическую и эпигенетическую гетерогенность ХЛЛ. Накопленные к настоящему времени данные и их интерпретация еще не достаточны для выяснения прогностической значимости всех выявленных мутаций в генах ХЛЛ, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований. Разработка панелей генов для анализа их мутационного статуса при ХЛЛ позволяет воссоздавать молекулярный профиль опухоли и выбирать на его основе оптимальные схемы лечения. Кроме того, накопление информации о предполагаемых клеточных путях, задействованных в патогенезе ХЛЛ, способствует опреде-

лению драйверных мутаций в генах, которые могут являться потенциальными «мишенями» для разработки новых таргетных препаратов.

Революционные изменения в лечении ХЛЛ с использованием таргетных препаратов в течение последних пяти лет закономерно снизили частоту использования химиопрепаратов. Продолжающиеся в настоящее время разработки таргетных препаратов и их комбинаций направлены, прежде всего, на ограничение длительности терапии с сохранением ее высокой эффективности, при снижении токсичности и частоты возникновения резистентности. Пожалуй, задача на ближайшие годы исследований — молекулярное профилирование опухолевых клонов ХЛЛ и внедрение приемлемых программ таргетной терапии в реальную клиническую практику.

Технология высокопроизводительного секвенирования нового поколения, как часть масштабных трансляционных исследований, позволяет совершенствовать лечение лимфопролиферативных заболеваний, таких как ХЛЛ, в частности и онкогематологических заболеваний в целом, позволяя планировать разработку и применение персонализированного подхода к терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J., Kim J., Kamburov A., Redd R. A., Lawrence M. S., Roemer M. G. M., Li A., Ziepert M., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes // Nat. Med. — 2018.— Vol. 24. — P. 679–690.
2. Bea S., Valdes-Mas R., Navarro A., Salaverria I., Martín-Garcia D., Jares P., Giné E., Pinyol M., Royo C., Nadeu F., et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2013.— Vol. 110. — P. 18250–18255.

3. Bolli N., Avet-loiseau H., Wedge D. C., Van Loo P., Alexandrov L. B., Martincorena I., Dawson K. J., Iorio F., Nik-Zainal S., Bignell G. R., et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma // *Nat. Commun.*— 2014.— Vol. 5. — P. 2997.
4. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. DNA sequencing with chain-terminating // *Proc Natl Acad Sci USA.*— 1997.— Vol. 74(12).— P. 5463–5467.
5. Quesada V., Conde L., Villamor N. et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia // *Nat Genet.*— 2012.— Vol. 44.— P. 47–52.
6. Puente X., Pinyol M., Quesada V., et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia // *Nature.*— 2011.— Vol. 475.— P. 101–105.
7. Landau D., Carter S., Stojanov P., et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia // *Cell.*— 2013.— Vol. 152(4).— P. 714–726.
8. Landau, D., Tausch, E., Taylor-Weiner, A. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse // *Nature.*— 2015.— Vol. 526.— P. 525–530.
9. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V., Zhou S., Diaz L., Kinzler K. Cancer genome landscapes // *Science.*— 2013.— Vol. 340(6127).— P. 1546–1558.
10. Wang L., Lawrence M. S., Wan Y., Stojanov P., Sougnez C., Stevenson K., Werner L., Sivachenko A., DeLuca D. S., Zhang L., et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 2497–2506.
11. Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H. J., Gentile M., Yan J., Enge M., Taipale M., et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas // *Science.*— 2011.— Vol. 334.— P. 252–255.
12. Woyach J., Furman R., Liu T., et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib // *N Engl J Med.*— 2014.— Vol. 370(24).— P. 2286–2294.
13. Messina M., Del Giudice I., Khiabani H., et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia chemo-refractoriness // *Blood.*— 2014.— Vol. 123(15).— P. 2378–2388.
14. Landau D., Stewart C., Reiter J., et al. Novel putative driver gene mutations in chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a combined analysis of whole-exome sequencing of 262 primary CLL samples // *Blood.*— 2014.— Vol. 124(21). Abstract 1952.
15. Bos J. Ras oncogenes in human cancer: a review // *Cancer Res.*— 1989.— Vol. 49.— P. 4682–4689.
16. Damm F., Mylonas E., Cosson A., et al. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients // *Cancer Discov.*— 2014.— Vol. 4(9).— P. 1088–1101.
17. Jebaraj B., Kienle D., Bühler A., Winkler D., Döhner H., Stilgenbauer S., Zenz T. BRAF mutations in chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia & Lymphoma.*— 2013.— Vol. 54.— P. 1177–1182.
18. Maréchal Y., Quéant S., Polizzi S., Pouillon V., and Schurmans S. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate 3-kinase B controls survival and prevents anergy in B cells // *Immunobiology.*— 2011.— Vol. 216.— P. 103–109.
19. Hosgood H., Baris D., Zhang Y., Berndt S., Menashe I., Morton L., Lee K., Yeager M., Zahm, S., Chanock S., et al. Genetic variation in cell cycle and apoptosis related genes and multiple myeloma risk // *Leuk. Res.*— 2009.— Vol. 33.— P. 1609–1614.
20. Fabbri G., Rasi S., Rossi D., Trifonov V., Khiabani H., Ma J., Grunn A., Fangazio M., Capello D., Monti S., et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation // *J. Exp. Med.*— 2011.— Vol. 208.— P. 1389–1401.
21. Alami R., Fan Y., Pack S., Sonbuchner T., Besse A., Lin Q., Greally J., Skoultchi A., and Bouhassira, E. Mammalian linker-histone subtypes differentially affect gene expression in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2003.— Vol. 100.— P. 5920–5925.
22. Grossmann V., Tiacci E., Holmes A. B., Kohlmann A., Martelli M., Kern W., Spanhol-Rosseto A., Klein H., Dugas M., Schindela, S., et al. Whole-exome sequencing identifies somatic mutations of BCOR in acute myeloid leukemia with normal karyotype // *Blood.*— 2011.— Vol. 118.— P. 6153–6163.
23. Unoki M., and Nakamura Y. EGR2 induces apoptosis in various cancer cell lines by direct transactivation of BNIP3L and BAK // *Oncogene.*— 2003.— Vol. 22.— P. 2172–2185.
24. Rice G., Bond J., Asipu A., Brunette R., Manfield I., Carr I., Fuller J., Jackson R., Lamb T., Briggs T., et al. Mutations involved in Aicardi-Goutiè`res syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 829–832.
25. Guièze R., Wu C. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.*— 2015.— Vol. 126(4).— P. 445–453.
26. Rodríguez-Vicente A., Bikos V., Hernández-Sánchez M., Malcikova J., Hernández-Rivas J., Pospisilova S. Next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: Recent findings and new horizons // *Oncotarget.*— 2017.— Vol. 8(41).— P. 71234–71248.
27. Sandoval-Sus J., Stingo F., Knepper T., et al. Mutational Landscape of Chronic Lymphocytic Leukemia Using Next Generation Sequencing Technologies in the Real World Clinical Setting // *Blood.*— 2016.— Vol. 128(22).— P. 4366.

28. Guillermin Y, Lopez J, Chabane K, et al. What Does This Mutation Mean? The Tools and Pitfalls of Variant Interpretation in Lymphoid Malignancies // *Int J Mol Sci.*— 2018.— Vol. 19(4).— P. 1251.
29. Rigolin G, Saccetti E, Bassi C, et al. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: Clinical and biological correlations // *J Hematol Oncol.*— 2016.— Vol. 9(1).— P. 1–9.
30. RefSeq (NCBI Reference Sequence Database, Референсная база данных последовательностей Национального центра биотехнологической информации). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>
31. Michallet A, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study // *Haematologica.*— 2018.— Vol. 103.— P. 698–706.
32. Thompson P, Tam C, O'Brien S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia // *Blood.*— 2016.— Vol. 127.— P. 303–309.
33. Coiffier B, Lepage S, Pedersen L, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study // *Blood.*— 2008.— Vol. 111.— P. 1094–1100.
34. Flinn I, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL // *Am J Hematol.*— 2016.— Vol. 91.— P. 900–906.
35. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy M, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study // *Blood.*— 2014.— Vol. 124.— P. 2196–2202.
36. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study // *Leukemia.*— 2015.— Vol. 29.— P. 1602–1604.
37. Hillmen P, Skotnicki A, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol.*— 2007.— Vol. 25.— P. 5616–5623.
38. Lozanski G, Heerema N, Flinn I, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions // *Blood.*— 2004.— Vol. 103.— P. 3278–3281.
39. Burger J, Barr P, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study // *Leukemia.*— 2020.— Vol. 34(3).— P. 787–798.
40. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL // *N Engl J Med.*— 2018.— Vol. 379.— P. 2517–2528.
41. Awan F, Schuh A, Brown J, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib // *Blood Adv.*— 2019.— Vol. 3.— P. 1553–1562.
42. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IDR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. *European Hematology Association Congress; 2019: Abstract LB2606.*
43. Sharman J, Coutre S, Furman R, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol.*— 2019.— Vol. 37.— P. 1391–1402.
44. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions // *N Engl J Med.*— 2019.— Vol. 380.— P. 2225–2236.
45. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia // *N Engl J Med.*— 2018.— Vol. 378.— P. 1107–1120.
46. Ferrajoli A, Lee B, Schlette E, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia // *Blood.*— 2008.— Vol. 111.— P. 5291–5297.
47. Fink A, Bahlo J, Robrecht S, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet Haematol.*— 2017.— Vol. 4(10).— P. e475–e486.
48. Волошин С. В., Кувшинов А. Ю., Бессмельцев С. С., и др. Эффективность таргетных лекарственных препаратов как средства эрадикации и контроля за остаточным опухолевым клоном у больных хроническим лимфолейкозом // *Биомедицинский журнал Medline.ru.*— 2019.— Т. 20, гематология.— С. 229–241.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОБЛЕМАМ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

28 апреля 2020 года в режиме онлайн состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили особенности ведения пациентов с множественной миеломой во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. В совещании приняли участие ведущие гематологи федеральных и региональных центров: Анчукова Л. В., Бессмельцев С. С., Булиева Н. Б., Грицаев С. В., Пирогова О. В., Пройдаков А. В., Салогуб Г. Н.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие аспекты терапии множественной миеломы:

1. Влияние пандемии COVID-19 на подходы к терапии и диагностике множественной миеломы в рутинной клинической практике России.
2. Необходимость изменения существующих подходов к терапии множественной миеломы, в том числе к высокодозовой химиотерапии с последующим проведением ауто/алло трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток во время пандемии COVID-19.
3. Адаптация подходов к терапии рецидивов множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19.
4. Вопросы эффективности и безопасности препарата Иксасомиб при проведении лечения рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы во время пандемии COVID-19.
5. «Клинические профили» пациентов, которым назначение препарата Иксасомиб во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 принесет наибольшую пользу.

Множественная миелома (ММ) — опухолевое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных клеток, обусловленной хромосомными нарушениями, патологией стромального микроокружения и присутствием моноклонального протеина в крови и/или моче. Множественная миелома составляет 1 % среди всех онкологических заболеваний, но 10–13 % — среди гематологических опухолей и 2 % летальных исходов среди всех злокачественных новообразований.

Выделяют тлеющую миелому, при которой лечение не показано и больные находятся лишь под наблюдением врача и симптоматическую

миелому, которая требует лечения с момента постановки диагноза. Множественная миелома характеризуется рецидивирующим течением, т. е. после достижения ремиссии неизбежно наступает рецидив. Причем длительность последующих ремиссий становится короче, а течение рецидива более агрессивным. До эры таргетного контроля опухолевого процесса медиана общей выживаемости больных ММ не превышала 3 лет. Современные методы лечения, включающие новые лекарственные препараты (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела), существенно повысили результаты лечения больных ММ, медиана общей выживаемости увеличилась более чем в 2,5 раза.

В связи с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 подходы к терапии целого ряда заболеваний претерпели существенные изменения. Потенциальными факторами риска развития COVID-19 являются пожилой возраст (> 65 лет), вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения ($< 0,2 \times 10^9/\text{л}$), длительная нейтропения III–IV степени. Онкогематологические больные, в том числе пациенты с ММ, относятся к группе риска. Больные ММ — преимущественно пожилые люди (медиана возраста больных ~ 69–70 лет) с тяжелым гуморальным и клеточным иммунодефицитом, пониженным количеством лимфоцитов и отдельных их субпопуляций, что усугубляется химиотерапией, особенно высокодозовой с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Это наиболее подверженная инфекции группа больных, а возникшая инфекция протекает значительно тяжелее.

В связи с этим возникло множество вопросов и наиболее актуальные из них — надо ли лечить больных ММ, согласно существующим рекомендациям или лечение можно отсрочить, увеличить интервалы между циклами, снизить дозы лекарственных препаратов? Но в таком случае болезнь будет прогрессировать, что приведет к снижению выживаемости. Можем ли мы использовать стандартные протоколы, в том числе, высокодозовую химиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток? В этом случае, опять же, иммуносупрессия, нейтропения, лимфопения — высокий риск развития инфекционных осложнений, в том числе COVID-19.

Эксперты согласились с тем, что нынешняя вспышка коронавирусной инфекции в ближайшие несколько месяцев повлияет на подходы к лечению как больных с впервые выявленной ММ, так и ее рецидивов/рефрактерных форм. Особенно это касается системной противоопухолевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Эксперты поделились своим опытом ведения пациентов с ММ в условиях карантина. Обследование на первом этапе, при постановке диагноза, должно быть в полном объеме. Главное — соблюдать принципы карантина, чтобы предохранить больных от заражения. Диагноз должен быть корректно поставлен для того, чтобы определиться с началом терапии. Лечение пациенты получают согласно рекомендациям, и лишь в отдельных случаях с увеличением интервалов между циклами не более 1 недели. Так, несмотря на введение карантинных мероприятий, в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) продолжается, хотя имеются ограничения по сбору гемопоэтических стволовых клеток у вновь поступающих больных. Есть вопросы по режимам кондиционирования.

На Совете экспертов были рассмотрены и обсуждены публикации и основные рекомендации по наблюдению и лечению пациентов с множественной миеломой в эпоху COVID-19 (рекомендации ESMO; Международного общества по миеломе (IMS); Международного Фонда по миеломе (IMF); Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG); Международной ассоциации миеломы; Британского форума по миеломе; Консенсусный документ от Европейского союза).

Опираясь на указанные рекомендации и результаты реальной клинической практики, эксперты, представляющие федеральные центры и крупные регионы России, сделали следующее **заключение** по заявленной проблематике.

Общие рекомендации:

- Пациенты с ММ подвергаются повышенному риску развития тяжелой инфекции COVID-19 и связанных с ней осложнений. Необходимо информирование пациентов об их уязвимости к инфекции COVID-19 из-за ослабленной иммунной системы.
- Следует указать на необходимость соблюдения рекомендаций по предотвращению

инфекции, включая социальное дистанцирование, чистку поверхностей, частое мытье рук, избегание поездок (за исключением лечения) и ограничение контактов.

Специальные рекомендации:

- Терапевтические решения должны приниматься индивидуально, учитывая стадию заболевания, риск, линию терапии, цитогенетику/FISH, возраст, сопутствующие заболевания.
- Ограничить контакты пациентов во время лечения. Телемедицинские консультации пациентов: по возможности по телефону и/или виртуально.
- По возможности назначать пероральные препараты (иммуномодулирующие препараты (леналидомид) и пероральный ингибитор протеасом (иксазомиб). Если используются внутривенные препараты, рассмотреть возможность их использования с меньшей частотой.
- При применении дексаметазона его дозу следует уменьшить, а в последующем отменить.
- Специфической профилактики COVID-19 нет. Кроме общепринятых санитарно-гигиенических мер, пациентам с вторичным иммунодефицитом показаны (с уменьшенной частотой) внутривенные введения иммуноглобулинов (при рецидивирующей инфекции и/или снижения IgG < 4 г/л), вакцинация против гриппа, применение пневмококковой вакцины с целью предотвращения бактериальной суперинфекции.

Для молодых пациентов со стандартным риском, если ситуация с пациентом не критична, рассмотреть возможность отсрочки ауто-ТГСК с помощью дополнительных циклов индукции и/или поддерживающего лечения леналидомидом. Контроль терапии пациента по телефону или виртуально, чтобы уменьшить количество посещений клиники

У пациентов с активным заболеванием/высокого риска, в том случае если состояние пациента непосредственно угрожает жизни, течение болезни нестабильное и/или величина выгоды квалифицирует вмешательство как высокий приоритет, например, значительное повышение общей выживаемости и/или существенное улучшение качества жизни, выполнение ауто-ТГСК откладывать не следует. Пациенты должны проходить тестирование на COVID-19 до проведения ауто-ТГСК. Режим индукционной терапии может включать до 6 циклов VCD, при этом целесообразнее ис-

пользовать введение бортезомиба один раз в неделю. Дозу дексаметазона следует снизить до 20 мг еженедельно. Рассмотреть поддержку КСФ, чтобы минимизировать риск нейтропении, причем, в первую очередь, у больных с нейтропенией для предотвращения суперинфекции и других септических осложнений. Если возможно, то следует отказаться от высокодозного циклофосфана при проведении мобилизации стволовых клеток. Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток, с целью их сбора и последующей аутотрансплантации, использовать плериксафор в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Возможен и другой вариант терапии молодых пациентов с ММ. Стартовая терапия VCD или RVD до 6–12 циклов с последующей поддерживающей терапией леналидомидом или бортезомибом каждые 2 недели при высоком риске.

Аллогенная трансплантация должна быть отложена, и пациент переводится на непрерывную терапию, если это возможно (обоснование — процент излечения крайне низок, высокая частота инфекционных осложнений, высокая летальность).

При лечении пожилых пациентов с симптоматической миеломой/высокого риска лечение не следует откладывать. Предпочтительны пероральные препараты: леналидомид-дексаметазон, с интервальными телефонными звонками для мониторинга переносимости и исхода. Дексаметазон по 20 мг в неделю. При достижении качественного ответа на леналидомид-дексаметазон следует прекратить прием дексаметазона и поддерживать ответ только леналидомидом. Если используются внутривенные препараты, рассмотреть возможность их использования с меньшей частотой. Второй вариант, особенно при высоком риске — стартовая терапия RVD, а после достижения ответа переход на поддерживающую терапию Rd.

При выявлении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР лечение необходимо прервать, показан перевод в инфекционный стационар.

Подходы к лечению рецидивирующей/рефрактерной ММ аналогичны указанным выше. При биохимическом рецидиве лечение может быть отложено, но больной остается под наблюдением. При клиническом рецидиве лечение откладывать не следует. Терапевтические решения должны приниматься в индивидуальном порядке с учетом стадии заболевания, риска,

возраста, сопутствующих заболеваний. Рассмотреть поддержку КСФ, чтобы минимизировать риск нейтропении. При достижении ответа на внутривенные режимы из трех препаратов изменить лечение, используя 1) введение препаратов 1 раз в неделю вместо 2 раз (для карфилзомиба, бортезомиба — целесообразнее подкожное введение), 2) применение пероральных препаратов, например, иксазомиба, 3) переход на ежемесячное введение даратумумаба, как можно скорее. Дозы препаратов не снижать, так как возможна быстрая потеря контроля над опухолевым процессом.

Основные принципы координации онкологической помощи должны максимально соблюдаться с использованием виртуальных технологий: перевести консультации стабильных пациентов в web-формат через прямую телефонную или аудиовизуальную связь в реальном времени, с помощью повседневных коммуникационных технологий: Apple FaceTime, Facebook Messenger, Skype. Необходимо минимизировать посещения больных. Следует стремиться к максимальному снижению дней госпитализации и переводу на лечение на дому.

Исходя из этого в период пандемии COVID-19, безусловно, актуален переход к более редкому и пероральному назначению препаратов. По мнению экспертов, триплет иксазомиб + Rd (иксазомиб 4 мг в дни 1, 8 и 15; леналидомид 25 мг в дни 1–21; дексаметазон 40/20 мг в дни 1, 8, 15 и 22) — рекомендуемая лечебная опция для длительной терапии пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ на дому, что позволяет не только снизить частоту госпитализации, но и минимизировать частоту посещения больными поликлинических отделений. Госпитализация и повторные посещения, могут повысить риск инфицирования этих пациентов SARS-CoV-2.

Согласно результатам клинического многоцентрового исследования TOURMALINE-MM1, применение триплета иксазомиб + Rd у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ приводило к значимому увеличению беспрогрессивной выживаемости (добавленное время до прогрессии 5,9 мес.) и частоты ответа (количество полных ответов в 2 раза больше в сравнении с дуплетом Rd). Сходные результаты были получены у пациентов стандартного и высокого риска.

Наиболее обосновано назначение триплета иксазомиба+Rd пожилым и ослабленным пациентам, пациентам с низким соматическим

статусом (ECOG \geq 2), в том числе пациентам с кардиальной патологией, с неагрессивным рецидивом. Иксазомиб — препарат выбора при почечной недостаточности, в том числе у диализных больных. Добавление иксазомиба к Rd, по данным исследования TOURMALINE-MM1, сопровождалось ограниченным увеличением токсичности по сравнению с режимом плацебо-Rd. Частота тяжелых инфекционных осложнений составила 1 %.

Эксперты подчеркнули, что результаты применения триплета иксазомиб + Rd в реальной клинической практике сопоставимы с результатами исследования TOURMALINE-MM1 (частота ответа 73,8 и 78,3 %, медиана беспродвинутой выживаемости: 27,6 и 20,6 месяцев), что подтверждает необходимость использования триплета в качестве эффективного терапевтического варианта при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы.

При подведении итогов Экспертного совета было отмечено, что больные множественной миеломой — наиболее уязвимая группа пациентов для коронавирусной инфекции. Однако наиболее эффективным способом восстановления иммунной системы является достижение полного контроля над опухолью, а значит, больным

с симптоматической миеломой необходимо проводить противоопухолевое лечение. Очень важно начинать лечение сразу после установления диагноза или выявления рецидива ММ. Получение качественного ответа пролонгирует показатели выживаемости. Именно это будет залогом того, что подверженность больных множественной миеломой COVID-19 снизится.

Необходимо минимизировать контакты больных с другими пациентами, что возможно при переводе пациентов на таблетированные формы лекарственных препаратов. Эксперты единодушно рекомендовали комбинацию иксазомиб + Rd для длительной терапии пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ.

В целом, лечение пациентов с множественной миеломой, может быть проблематичным во время текущей пандемии COVID-19. Решения должны приниматься на индивидуальной основе, в зависимости от характеристик заболевания и истории болезни пациента. Принятие решений не должно приводить к тому, что пациенты с множественной миеломой не получают эффективное лечение, поскольку рецидив или прогрессирование заболевания ставит этих пациентов под угрозу смерти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома: руководство для врачей. — М.: МК, 2016. — 504 с.
2. European Society of Medical Oncology. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: multiple myeloma. // <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era>
3. UK Myeloma Forum guidance to support medical decisionmaking in the management of myeloma patients during the COVID-19 (Coronavirus) outbreak (25 March 2020). Accessed 19 April 2020.
4. Terpos E., Engelhardt M., Cook G. et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN) // *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0876-z>.
5. International Myeloma Society. International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. <https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf> Accessed 19 April 2020.
6. Mian H., Grant S. J., Engelhardt M. et al. Caring for older adults with multiple myeloma during the COVID-19 Pandemic: Perspective from the International Forum for Optimizing Care of Older Adults with Myeloma. // *J Geriatr Oncol*. — 2020. pii: S1879-4068(20)30190-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.04.008>.
7. de Paula B. H. R., Araujo I., Bandeira L. et al. Recommendations from national regulatory agencies for ongoing cancer trials during the COVID-19 pandemic. // *Lancet Oncol*. — 2020. — Vol. 21. — P. 624-627.
8. Rajkumar S., Cavo M., Mikhail J. et al. COVID-19 and Multiple myeloma: frequently asked questions (Version 1.0; last reviewed April 7, 2020). <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> Accessed 19 April 2020/
9. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. // *N Engl J Med*. — 2016. — Vol. 374, N17. — P. 1621-1634.
10. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. // *Lancet Oncol*. — 2020. — Vol. 21. — P. 335-337.

ЭКСПЕРТЫ:

1. **Анчукова Людмила Викторовна**, врач-гематолог, Вологодская областная клиническая больница, г. Вологда, Россия.
2. **Бессмельцев Станислав Семенович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕ, заместитель директора по научной работе ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия.
3. **Булиева Наталья Борисовна**, д-р мед. наук, гематолог, Калининградская областная клиническая больница, г. Калининград, Россия.
4. **Грицаев Сергей Васильевич**, д-р мед. наук, руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия.
5. **Пирогова Ольга Владиславовна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, Россия.
6. **Пройдаков Андрей Викторович**, заведующий отделением гематологии Коми республиканского онкологического диспансера; главный внештатный гематолог республики Коми.
7. **Салогуб Галина Николаевна**, канд. мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.