

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

# **ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ**

**THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XIV № 3 2018**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

**Главный редактор**

Доктор медицинских наук  
профессор  
*С. С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2018

## **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;*  
*В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.*

## **Редакционный совет:**

*Б. В. Афанасьев* (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);  
*М. Л. Гершанович* (Санкт-Петербург); *К. 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](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://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.

**18 +**

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

Подписано в печать 10.10.2018 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 289.

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ:

<b>Бессмельцев С. С.</b> АНТИ-CD38 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ/РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ.....	5
---	---

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

<b>Шуваев В. А., Мартынкевич И. С., Фоминых М. С., Потихонова Н. А., Зотова И. И., Удальева В. Ю., Зенина М. Н., Тиранова С. А., Кудряшова С. А., Мартыненко Л. С., Бакай М. П., Цыбакова Н. Ю., Мотыко Е. В., Полушкина Л. Б., Клеина Е. В., Руженкова Ю. С., Павленко Н. Б., Волошин С. В., Бессмельцев С. С.</b> ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА.....	19
--	----

<b>Очирова О. Е., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.....	30
---	----

<b>Цветкова Т. Г., Тишко А. Н.</b> ЛАБОРАТОРНЫЙ ФЕНОМЕН ЭДТА-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ .....	33
--	----

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<b>Богданов А. Н., Щербак С. Г., Павлович Д.</b> АНЕМИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ.....	37
--	----

<b>План научно-практических мероприятий в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» на 2019 год .....</b>	44
--	----

## CONTENTS

### EDITORIAL:

<b>Bessmeltsev S. S.</b> CD38 ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA .....	5
---	---

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Shuvaev V. A., Martynkevich I. S., Fominykh M. S., Potikhonova N. A., Zotova I. I., Udaleva V. U., Zenina M. N., Tiranova S. A., Kudryashova S. A., Rusanova E. B., Martynenko L. S., Bakay M. P., Tsybakova N. Yu., Motyko E. V., Polushkina L. B., Kleina E. V., Ruzhenkova Yu. S., Pavlenko N. B., Voloshin S. V., Bessmeltsev S. S.</b> SURVIVAL PROGNOSIS AND TARGET THERAPY RESULTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS .....	19
---	----

<b>Ochirova O. E., Alekseeva A. N., Zhalsanova E. B.</b> EFFICIENCY OF LONG TARGETED THERAPY OF PAROXYSMAL NIGHT HEMOGLOBINURIA IN REAL CLINICAL PRACTICE.....	30
--	----

<b>Tsvetkova T. G., Tishko A. N.</b> THE LABORATORY PHENOMENON OF EDTA-INDUCED PLATELET AGGREGATION .....	33
--	----

### REVIEW OF LITERATURE

<b>Bogdanov A. N., Sherbak S. G., Pavlovich D.</b> ANEMIAS IN GERIATRIC PATIENTS: HISTORY AND MODERN INFORMATION.....	37
--	----

## **ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

### **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!**

Перед вами третий номер журнала «Вестник гематологии», основная задача которого — ознакомить читателей с новейшими исследованиями отечественных и зарубежных ученых в области гематологии, представить современную научную базу и тем самым помочь специалистам преодолеть возникающие затруднения практического характера.

Стремительные изменения в мире, связанные вначале с научно-технической, технологической, а затем и информационной революциями, очень сильно повлияли на содержание и возможности современной гематологии как в плане диагностики, так и в плане лечения. Существенное расширение возможностей оценки функционирования организма благодаря новым высокочувствительным и высокоспецифичным инструментальным, иммуногистохимическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим методам, сейчас позволяют повысить не только точность диагностики заболеваний системы крови, но и ускорить этот процесс. Принципиально изменились возможности лечения. В практической фармакотерапии разработаны и широко применяются препараты, обеспечивающие контроль абсолютного большинства гематологических заболеваний. Окончательно наступила эра доказательной медицины. При этом появляются все новые классы препаратов, в том числе моноклональные антитела, и в этом номере вы можете подробно ознакомиться с эффективностью использования при множественной миеломе анти-CD38 моноклональных антител.

Выходу журнала предшествовала кропотливая работа редакционной коллегии, связанная с проработкой концепции издания, редактированием и размещением научных публикаций. Мы стремимся сделать наш журнал, прежде всего, современным, отражающим актуальные проблемы гематологии и возможные пути их решения. Все работы носят печать научной новизны, актуальности и самодостаточности.

Журнал приглашает исследователей теории и практики, педагогов поделиться своим опытом работы, мыслями, идеями, концепциями, рассказать о достижениях, результатах творческого поиска. Наш журнал открыт для дискуссий и обмена мнениями по широкому кругу научных вопросов.

Надеемся, что на страницах нашего журнала вы найдете интересную и полезную для себя информацию, примете активное участие в обсуждении актуальных проблем, станете постоянными читателями и нашими партнерами. Приглашаю к еще более активному сотрудничеству всех коллег из регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Желаю всем авторам и читателям журнала творческих успехов в научных исследованиях и новых свершений в гематологии!

*С уважением*  
**доктор медицинских наук,**  
**профессор**  
**С. С. Бессмельцев**

*Бессмельцев С. С.*

*ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»*

**АНТИ-CD38 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ЛЕЧЕНИИ  
РЕЦИДИВОВ/РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

*Bessmeltsev S. S.*

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

**CD38 ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA**

**Резюме.** Использование новых подходов в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы (ММ) привело к существенному улучшению показателей общей выживаемости больных, достижению качественного ответа и более длительной ремиссии по сравнению с пациентами, получавшими стандартную химиотерапию. Представленный обзор посвящен вопросам терапевтической эффективности, безопасности и особенностям практического применения анти-CD38 моноклональных антител. Одна из характерных особенностей опухолевых плазматических клеток — высокая экспрессия на их поверхности CD38. Меньший уровень экспрессии выявляется на плазматических клетках здоровых людей, а также на нормальных лимфоидных, миелоидных клетках, других типах клеток и тканей негемопоезических органов. CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность. CD38 — трансмембранный гликопротеин, который выполняет роль клеточного рецептора и эктоэнзима, участвующего в накоплении энергии. К настоящему времени предложены три анти-CD38 моноклональных антитела, обладающих сходным механизмом действия, — даратумумаб (полностью человеческое моноклональное антитело), изатуксимаб (химерическое моноклональное антитело) и MOR202 (полностью человеческое моноклональное антитело). В 2008 году даратумумаб (IgG1-k) был первым моноклональным CD38 антителом, которое назначили больному ММ. Даратумумаб был отобран из панели 42 антител, способных индуцировать лизис опухолевых клеток с экспрессией CD38 посредством комплемент-зависимой цитотоксичности. Кроме того, даратумумаб обладает антитело-зависимой клеточной цитотоксич-

**Summary.** Advances in treatment options for patients with multiple myeloma have made a significant impact on overall survival and have helped to achieve the rates of response and duration of remission previously not unachievable with standard chemotherapy-based approaches. This article reviews therapeutic efficacy and safety, dosage and administration, peculiar properties of the practical application of CD38 antibodies. CD38 is highly and uniformly expressed on multiple myeloma (MM) cells, and at relatively low levels on normal lymphoid and myeloid cells, and in some tissues of nonhematopoietic origin. CD38 is a transmembrane glycoprotein with ectoenzymatic activity, and also functions as a receptor and adhesion molecule. Altogether, this has triggered the development of several CD38 antibodies including daratumumab (fully human), isatuximab (chimeric), and MOR202 (fully human). In 2008, the fully human immunoglobulin G1-k (IgG1-k) antibody daratumumab, was the first CD38 antibody that was administered in MM. Daratumumab was selected from a panel of 42 antibodies based on its unique ability to induce complement dependent cytotoxicity. Daratumumab also kills MM cells via antibody-dependent cellular cytotoxicity and antibody-dependent cellular phagocytosis via antibody binding to activating Fcγ receptors on immune effector cells. It should also be highlighted that the recently approved mAb daratumumab has shown efficacy as monotherapy in patients with RRMM who have received a minimum of five previous lines of therapy or who had disease that was double refractory to IMiDs and PIs in the phase II SIRIUS and GEN501 study. Daratumumab is also indicated in combination with lenalidomide plus dexamethasone and with bortezomib plus dexamethasone. In the phase III POLLUX study, the addition of daratumumab to lenalidomide and dexamethasone significantly increased PFS (not reached vs. 17.5 months;

ностью и антитело-зависимым клеточным фагоцитозом, действуя через активацию Fcγ рецепторов иммунных эффекторных клеток. В исследованиях 2 фазы SIRIUS и GEN501 продемонстрирована эффективность даратумумаба в монорежиме при рецидивах/рефрактерных формах ММ, у пациентов, получивших в среднем пять линий предшествующей терапии, при двойной рефрактерности (к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы). Даратумумаб используется в комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном. В исследовании 3 фазы POLLUX при дополнении даратумумаба к схеме леналидомид + дексаметазон отмечено существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (не достигнута vs. 17,5 мес.;  $P < 0,001$ ). В экспериментальных исследованиях выявлено увеличение антителозависимой клеточной цитотоксичности при воздействии на миеломные клетки даратумумаба с бортезомибом. Синергизм этих двух классов лекарственных препаратов подтвержден в исследовании 3 фазы CASTOR. Установлено существенное увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости у пациентов, получавших даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон по сравнению с больными, получавшими бортезомиб + дексаметазон (16,7 vs. 7,2 мес.). Даратумумаб/Дарзалекс зарегистрирован в Российской Федерации в 2017 году для лечения больных с рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы.

**Ключевые слова:** множественная миелома, рецидив, рефрактерность, CD38 моноклональные антитела, даратумумаб, изатуксимаб, MOR202.

**Введение.** Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, широкое использование высокодозовой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшило результаты лечения больных множественной миеломой (ММ). Однако ММ является заболеванием, характеризующимся значительной генетической нестабильностью и гетерогенностью, приводящей к селекции отдельных опухолевых клонов в процессе лечения. Поэтому, несмотря на неоспоримые успехи, у преобладающего большинства больных наблюдаются рецидивы болезни или возникает лекарственная устойчивость. Лекарственная устойчивость (резистентность) представляет собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток

( $P < 0,001$ ). Preclinical data show enhanced ADCC in MM cells when bortezomib and daratumumab are used together. The synergistic efficacy of these two classes of agent has been confirmed in the phase III CASTOR study comparing daratumumab plus bortezomib and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone. In an analysis, treatment with daratumumab led to a significant increase in median PFS compared with bortezomib and dexamethasone treatment alone (16.7 vs. 7.2 months). Daratumumab/ Darzalex has been registered in Russia in 2017 for therapy of patients with MM relapses and refractory MM.

**Key words:** multiple myeloma, relapse, refractory, CD38 antibodies, daratumumab, isatuximab, MOR202.

одновременно к целому ряду терапевтических препаратов, отличных по химическому строению и обладающих разным механизмом действия на клетку. Этот феномен объясняет невозможность полной эрадикации опухоли и излечения больных [1].

При отсутствии противоопухолевого ответа больные считаются рефрактерными к проводимой терапии. Рефрактерная миелома — заболевание, не отвечающее ни на первичную терапию, ни на терапию «спасения» (salvage therapy) или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения терапии. Заболевание квалифицируется как не отвечающее на лечение только в том случае, если у больного ММ не удалось достичь даже минимального ответа (МО) и в то же время, нет прогрессирования

опухолевого процесса. Выделяют две категории рефрактерной миеломы — рецидив/рефрактерность и первичная рефрактерность. Рецидив/рефрактерность — заболевание, не отвечающее на терапию «спасения» или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения лечения у больных, достигших МО или выше. Первичная рефрактерность — больные не достигли МО или выше на фоне индукционной терапии, а при продолжении противоопухолевого лечения у них наблюдается прогрессирующее [1, 2].

Прогрессию заболевания, согласно критериям ESMO-2017 [3], устанавливают при увеличении на 25 % от наименьшего подтвержденного значения одного из следующих показателей:

- сывороточный М-протеин (абсолютное увеличение должно быть  $\geq 0,5$  г/дл);
- увеличение сывороточного М-протеина  $\geq 1$  г/дл, если самый низкий М-компонент был  $\geq 0,5$  г/дл;
- мочевой М-протеин (абсолютное увеличение должно быть  $\geq 200$  мг/24 час).

Эксперты NCCN (версия 3–2017) для диагностики прогрессии ММ вводят дополнительные критерии [4]:

- у больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче, разница (соотношение) между уровнями вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей (FLC): абсолютное увеличение должно быть  $> 10$  мг/дл;
- у больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче и FLC, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге независимо от их исходного значения (абсолютный рост должен быть  $> 10$  %);
- выявление новых очагов лизиса в костях скелета,  $\geq 50$  % увеличение от наименьшего количества очагов по данным компьютерной томографии, ПЭТ-КТ или МРТ ( $> 1$  очага) или 50 % увеличение наибольшего диаметра от предыдущего повреждения размером  $> 1$  см при измерении по короткой оси;
- $\geq 50$  % увеличение количества циркулирующих плазматических клеток (минимум 200 кл/мл), если это был единственный критерий заболевания.

Для диагностики клинического рецидива необходимо выявить один или более из следующих признаков [1–4]:

- появление новых очагов деструкции в костях скелета или мягкотканой плаз-

моцитомы (костные переломы не свидетельствуют о прогрессии);

- увеличение в размерах существующих плазмоцитом или костных повреждений; необходимо 50 % увеличение (и  $\geq 1$  см), которое определяется измерением при выполнении КТ, ПЭТ-КТ или МРТ и сложения поперечных диаметров измеряемого повреждения;
- гиперкальциемия ( $> 11,5$  мг/дл);
- снижение уровня гемоглобина ( $\geq 2,0$  г/дл), не связанного с терапией или другими причинами, не относящимися к ММ;
- повышение сывороточного креатинина  $\geq 2$  мг/дл от начала терапии и связанного с миеломой;
- симптомы гипервязкости, обусловленные уровнем сывороточного парапротеина.

У больных с полным ответом (ПО) рецидив характеризуется одним или более критериев:

- повторное выявление моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови или моче методом иммунофиксации или электрофореза;
- $\geq 5$  % клональных плазматических клеток по результатам исследования аспирата костного мозга;
- появлением других признаков прогрессирования (например, новые очаги деструкции в костях скелета, плазмоцитома или гиперкальциемия) [1–4].

При рецидиве у MRD-негативных больных (у больных с отсутствием минимальной остаточной болезни) дополнительно наблюдается потеря MRD-негативности [при выявлении aberrантных (клональных) плазматических клеток могут быть использованы следующие методы — многоцветная проточная цитофлуориметрия, ASO-PCR (аллель-специфическая олигонуклеотидная полимеразная цепная реакция), NGS (секвенирование нового (следующего) поколения) или позитивные результаты визуальных методов исследования, характерных для рецидива [3,4].

В эру новых препаратов появились и новые определения. Термин «рефрактерное заболевание» ранее подразумевал развитие резистентности к дексаметазону и алкилирующим средствам, использование которых позволяло получить короткие ответы с частым развитием рефрактерности заболевания. В связи с внедрением в клиническую практику различных классов новых препаратов, предлагается

другой термин — «рефрактерность», который считается более специфичным. Термин «рефрактерность» включает случаи, рефрактерные, например, к стероидам, бортезомибу или леналидомиду. В случае рецидива/рефрактерности заболевания, следует использовать термин «рецидив/рефрактерность» к иммуномодуляторам или «рецидив/рефрактерность» к ингибиторам протеасомы [2, 5]. Для пациентов с ММ, которые резистентны и/или не переносят ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы (бортезомиб и леналидомид) или получили  $\geq 3$  линий терапии, включая ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, введен еще один термин — «двойная рефрактерность». При рефрактерности к 2 различным ингибиторам протеасом и 1 иммуномодулятору или к 1 ингибитору протеасомы и 2 различным иммуномодуляторам у больного устанавливают тройную рефрактерность, а при рефрактерности к любым комбинациям из 2 различных ингибиторов протеасом и 3 различным иммуномодуляторам, включая карфилзомиб и помалидомид — четверную [6, 7].

На сегодняшний день основной вид рефрактерности — двойная рефрактерность (наиболее распространенный вариант среди пациентов с ММ, проживающих в РФ), медиана общей выживаемости этой категории больных составляет 7,8 мес. В связи с этим разработку препаратов, эффективных при двойной рефрактерности, является в высшей степени приоритетной.

Одна из характерных особенностей опухолевых плазматических клеток — высокая экспрессия на их поверхности CD38. Меньший уровень экспрессии выявляется на плазматических клетках здоровых людей, а также на нормальных лимфоидных, миелоидных клетках, других типах клеток и тканей негемопоэтических органов. CD38 — одна из ключевых молекул в патогенезе множественной миеломы, которая была открыта в 1980 г. E. L. Reinherz et al. [8]. CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность. С помощью CD38 миеломные клетки взаимодействуют с клетками микроокружения в костномозговых нишах (остеокласты, остеобласты, клетки стромы, эндотелиальные клетки). CD38 выполняет уникальную роль клеточного рецептора и эктоэнзима, участвующего в накоплении энергии. Как рецептор CD38 тесно контактирует с комплексами BCR

и CXCR4, а связываясь с CD31 или гиалуроновой кислотой, активирует каскад реакций с участием NF- $\kappa$ B, ZAP-70 и ERK1/2 [9]. CD38 является трансмембранным гликопротеином с эктоэнзиматической активностью и участвует в катаболизме коферментов НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>. Это в свою очередь ведет к превращению их в цАДФР, АДФР и АДФ-НК, которые являются внутриклеточными агентами, мобилизующими ионы Ca<sup>2+</sup> [10, 11].

Высокая экспрессия CD38 на плазматических клетках в сочетании с ее ролью клеточного рецептора и эктоэнзима, послужило основанием для использования CD38 в качестве потенциальной терапевтической мишени. К настоящему времени предложены три анти-CD38 моноклональных антитела, обладающих сходным механизмом действия, — даратумумаб (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1- $\kappa$ ), изатуксимаб (химерическое моноклональное антитело IgG1- $\kappa$ ) и MOR202 (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1- $\lambda$ ) [12–15].

Даратумумаб — моноклональное антитело IgG1 $\kappa$ , которое связывается с белком CD38 на поверхности клеток при множественной миеломе. Даратумумаб был первым анти-CD38 моноклональным антителом, который в 2008 г. был назначен для лечения тяжелого больного ММ.

В экспериментальных исследованиях была продемонстрирована способность даратумумаба к подавлению роста экспрессирующих CD38 опухолевых клеток *in vivo*. На основании исследований *in vitro* даратумумаб может вызывать опосредованную иммунной системой гибель опухолевых клеток за счет множества эффекторных функций. Даратумумаб был отобран из панели 42 антител, способных индуцировать лизис опухолевых клеток с экспрессией CD38 посредством комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ). Кроме того, даратумумаб обладает антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (АЗКЦ) и антитело-зависимым клеточным фагоцитозом (АЗКФ), действуя через активацию Fc $\gamma$  рецепторов иммунных эффекторных клеток. Установлено также, что даратумумаб индуцировал апоптоз опухолевых клеток *in vitro* после Fc-опосредованного перекрестного связывания и модулирования ферментативной активности CD38, что существенно усиливает его противоопухолевую активность [12, 15].

Механизм действия изатуксимаба и MOR202 также включает КЗЦ, АЗКЦ и АЗКФ. Однако есть

и различие. Так, даратумумаб обладает более выраженной КЗЦ и оказывает отчетливое воздействие на АЗКФ [13, 14].

CD38 в костном мозге экспрессируется в том числе на клетках-предшественниках остеокластов: моноцитах и ранних остеокластах. Даратумумаб связывается с CD38 на предшественниках остеокластов, тормозит дифференцировку и активацию остеокластов и, тем самым, способствует снижению активности резорбции костной ткани. Таким образом, даратумумаб способствует уменьшению очагов остеодеструкции при ММ за счет торможения созревания остеокластов [16].

Следует также отметить, что даратумумаб обладает иммуномодулирующими эффектами, вызывая лизис регуляторных Т и В-клеток, миелоидных супрессорных клеток, экспрессирующих CD38. При применении препарата наблюдалось снижение абсолютного числа и процентного содержания NK-клеток (CD16 + CD56 +) и активированных NK-клеток (CD16 + CD56dim) в периферической крови и костном мозге. Существенно повышалось абсолютное число CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток и процентное содержания лимфоцитов, что коррелировало с повышением клональности Т-клеток и усиливало противоопухолевый эффект даратумумаба [17]. Доклинические исследования показывают, что изатуксимаб также вызывает лизис регуляторных Т-клеток, экспрессирующих CD38, и тем самым восстанавливает Т- и NK-клеточный противоопухолевый иммунный ответ [18]. Аналогичные иммуномодулирующие эффекты MOR202 не установлены.

Как уже указывалось выше, при развитии рефрактерности к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы прогноз больных ММ крайне неблагоприятный. Результаты доклинических исследований, показавшие высокую противоопухолевую активность даратумумаба, послужили основанием для начала клинических исследований. В двух исследованиях 2 фазы (GEN501 и SIRIUS) даратумумаб применялся в монорежиме при рецидивах/рефрактерных формах ММ [19–21]. В исследовании GEN501 (NCT00574288) осуществлялась эскалация дозы (от 0,005 до 24 мг/кг), но конечная доза, как и в исследовании SIRIUS (NCT01985126), составила 16 мг/кг: еженедельно — 1–8 неделя (8 недель), с 9 по 24 недели 1 раз в 2 недели (16 недель) и в последующем (с 25 недели) один раз в месяц до прогрессии при управляемой токсичности. В целом в два исследования были

включены 148 пациентов различного возраста, в том числе  $\geq 75$  лет (11 %), высокого цитогенетического риска, с числом линий предшествующей терапии от 2 до 14 (медиана 5), больные с установленной двойной рефрактерностью (87 %). Более того, в исследования вошли пациенты с экстрамедуллярными плазмоцитомами (у 12 %  $\geq 1$ ), больные рефрактерные к карфилзомибу (39 %) и помалидомиду (55 %), т.е. с тройной и четверной рефрактерностью. Согласно комбинированному анализу двух исследований (GEN501 и SIRIUS), общий ответ составил 31,1 % ( $\geq$  ПО — 4,7 %), медиана продолжительности ответа — 7,6 мес., медиана выживаемости без прогрессии (PFS) — 4,0 мес., а у ответивших больных — 15 мес. Медиана общей выживаемости (OS) составила 20,5 мес., однако у больных, достигших  $\geq$  частичного ответа/ЧО, она не достигнута (95 % КИ, NE-NE), а при минимальном ответе/стабилизации заболевания — 18,5 мес. (95 % КИ, 15.1–22.4 мес.). 3-летняя общая выживаемость составила 36,5 % (95 % КИ, 28.4–44.6). Следует отметить, что даратумумаб проявил высокую противоопухолевую активность у пациентов различного возраста, независимо от предшествующей терапии и других неблагоприятных факторов прогноза. Ответ наблюдался во всех анализируемых подгруппах, включая пациентов с экстрамедуллярными плазмоцитомами (21 %), высоким цитогенетическим риском (20 %), при двойной (30 %), тройной и четверной рефрактерности (21 %).

Даратумумаб зарегистрирован в Российской Федерации 07.07.2017 г. под названием Дарзалекс. Показания к применению: Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты. Препарат Дарзалекс вводится в виде внутривенной инфузии. Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела.

Эффективность MOR202 (4–16 мг/кг) оценена в комбинации с низкими дозами леналидомида у пациентов с ММ (число линий предшествующей терапии 4), что позволило добиться  $\geq$  ЧО в 29 % случаев [22]. Изатуксимаб применяли в монорежиме в дозе  $\geq 10$  мг/кг при рецидиве/рефрактерных формах ММ (медиана числа линий предшествующей терапии — 5). Общий ответ составил 24,3 %, медиана PFS — 3,7 мес., OS — 18,6 мес. [23].

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что анти-CD38 моноклональные антитела в комбинации с иммуномодуляторами (леналидомидом, помалидомидом) обладают более выраженной противоопухолевой активностью [24, 25].

В клиническое исследование POLLUX (3 фаза) было включено 569 больных (число

линий предшествующей терапии  $\geq 1$ ), которые были рандомизированы на 2 группы. В одной группе использовалась комбинация Rd, в другой — DRd. Как видно из таблицы 1, результаты лечения больных, получавших DRd, гораздо лучше.

Таблица 1

**Анти-CD38 моноклональные антитела в комбинации с Rd (леналидомид + дексаметазон) в лечении рецидивов/рефрактерных форм ММ**

	NCT02076009 (POLLUX)		NCT01749969	NCT01421186
Фаза	Фаза 3		Фаза 1b	Фаза 1/2a
Режим	Rd	DRd	Isatuximab-Rd	MOR202-Rd
Схема терапии	Леналидомид 25 мг/день 1–21 дни 28-дневного цикла (10 мг, КК 30–60 мл/мин); Дексаметазон 40 мг ежедневно (20 мг, если возраст >75 лет). Лечение до прогрессии	Даратумумаб 16 мг/кг еженедельно 8 недель, затем 1 раз в 2 недели 16 недель, далее 1 раз в месяц; Леналидомид 25 мг/день 1–21 дни 28-дневного цикла (10 мг, КК 30–60 мл/мин); Дексаметазон 40 мг еженедельно (20 мг, если возраст >75 лет). Лечение до прогрессии	Изатуксимаб 3, 5 или 10 мг/кг каждые 2 недели или 10, 20 мг/кг еженедельно 4 недели, затем 1 раз в 2 недели; Леналидомид 25 мг/день 1–21 дни 28-дневного цикла (10 мг, КК 30–60 мл/мин); Дексаметазон 40 мг еженедельно. Лечение до прогрессии	MOR202 8–16 мг/кг еженедельно; Леналидомид 25 мг/день 1–21 дни 28-дневного цикла; Дексаметазон 40 мг еженедельно (20 мг, если возраст >75 лет) Лечение до прогрессии или не более 2 лет.
Число больных	283	286	57 (у 52 оценен ответ)	15 (у 13 оценен ответ)
Me возраста, годы	65	65	61	64,3
Me числа линий, предшествующей терапии	1	1	5	2
Рефрактерность к леналидомиду, %	нет	нет	82	13
Рефрактерность к бортезомибу, %	16,3	19,9	65	27
Инфузионные реакции, %	—	47,7	56	6,7
$\geq 40$ , %	76,4	92,9	55,7 (рефрактерных к леналидомиду: 52,4%)	84,6
$\geq OXЧO$ , %	44,2	75,8	36,5 (рефрактерных к леналидомиду: 35,7%)	23,1
MRD <sup>-</sup> ( $10^{-5}$ )	5,7	24,8	Не оценивалось	Не оценивалось
PFS	12-мес. — 60,1%, 30-мес. — 35%, Me 17,5 мес.	12-мес. — 83,2%, 30-мес. — 58%, Me не достигнута	Me: 8,5 мес 12-мес. — 38,9%	Медиана не достигнута
OS	12-мес — 86,8%	12-мес — 91,2%	Нет сообщений	Медиана не достигнута

**Примечание.** КК — клиренс креатинина, Me — медиана.

Медиана выживаемости без прогрессии в группе Rd составила 17,5 мес. и не достигнута в DRd, удалось снизить риск прогрессии/смерти при применении даратумумаба на 56 %, а у больных с 1 линией предшествующей те-

рапии — на 59 %.

Причем преимущество DRd перед Rd выявлено во всех анализируемых подгруппах — не-

зависимо от возраста больных, числа линий предшествующей терапии, а также среди пациентов высокого цитогенетического риска и получавших ранее леналидомид. Так, среди больных, получивших 1 линию предшествующей терапии, количество  $\geq$  ПО в группе DRd составило 52 %, Rd — 25 %, 2 линии — 53 и 16 %, 1–3 линии — 52 и 21 % соответственно ( $P < 0,0001$ ). При высоком цитогенетическим риске медиана PFS в группе DRd не достигнута, а при применении Rd — составила 10,2 мес. [26].

Важно отметить, что при исследовании статуса MRD (минимальная остаточная болезнь) установлено, что MRD-негативных пациентов более, чем в 3 раза выше в группе DRd, чем в Rd, причем при всех уровнях чувствительности (31,8 % vs 8,8 % при  $10^{-4}$ ; 24,8 % vs 5,7 % при  $10^{-5}$ ; 11,9 % vs 2,5 % при  $10^{-6}$ ;  $P < 0,0001$ ). У больных с высоким цитогенетическим риском MRD-негативного статуса удалось добиться только при применении даратумумаба [26].

Эффективность изатуксимаба в комбинации с Rd была оценена у пациентов с продвинутыми стадиями болезни [27]. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 5 (у 82 % больных рефрактерность к леналидомиду) (см. табл. 1). У 56 % больных достигнуто не менее, чем ЧО, а медиана PFS составила 8,5 мес. Предварительные результаты MOR202 в комбинации с Rd также свидетельствуют о хорошей переносимости этой схемы лечения и способности контролировать течение болезни (см. табл. 1) [28].

В исследовании 1b фазы даратумумаб назначался в комбинации с помалидомидом + дексаметазоном (Pd; DPd). Выявлено, примерно, двукратное увеличение общего ответа в сравнении с Pd [29]. Сходные результаты зарегистрированы при применении изатуксимаба или MOR202 в сочетании с Pd (см. табл. 2) [22, 30]

**Таблица 2**

**Анти-CD38 моноклональные антитела в комбинации с помалидомидом/дексаметазоном (rom/dex) в лечении рецидивов/рефрактерных форм ММ**

	<b>NCT01998971</b>	<b>NCT02283775</b>	<b>NCT01421186</b>
<b>Фаза</b>	<b>1b</b>	<b>1b</b>	<b>1/2a</b>
<b>Режимы</b>	<b>Даратумумаб-rom/dex</b>	<b>Изатуксимаб-rom/dex</b>	<b>MOR202-rom/dex</b>
Лечебная схема	Даратумумаб 16 мг/кг: еженедельно 8 нед., 1 раз в 2 недели 16 нед., в последующем 1 раз в месяц Помалидомид: 4 мг 1–21 дни 28-дневного цикла Дексаметазон: 40 мг еженедельно (20мг > 75 лет) Лечение до прогрессии	Изатуксимаб 5, 10 или 20 мг/кг, еженедельно в течение 1-го цикла, затем каждые 2 нед. Помалидомид: 4 мг 1–21 дни 28-дневного цикла Дексаметазон: 40 мг еженедельно (20 мг > 75 лет) Лечение до прогрессии	MOR202 8–16 мг/кг, еженедельно Помалидомид: 4 мг 1–21 дни 28-дневного цикла Дексаметазон: 40 мг еженедельно (20мг > 75 лет) Лечение до прогрессии или до 2 лет
Число пациентов	103	20 (результаты оценены у 14 больных)	11 (ответ оценен у 9 больных)
Ме возраста, годы	64	65,5	66
Ме числа линий предшествующей терапии	4	5	3
Рефрактерность к леналидомиду, %	89	75	100
Рефрактерность к бортезомибу, %	71	45	36
Инфузионные реакции, %	50 (в основном $\leq 2$ )	45 (все 1 или 2 ст.)	0
$\geq$ ЧО, %	60,2	64,3	55,6
$\geq$ ОХЧО, %	41,7	35,7	22,2
$\geq$ ПО, %	16,5	7,1	22,2
MRD <sup>-</sup> ( $10^{-5}$ ) среди больных $\geq$ ПО	29,4	Не оценивалась	Не оценивалась
PFS, мес.	8,8	Нет данных	Не достигнута
OS, мес.	17,5	Нет данных	Не достигнута

В доклинических исследованиях убедительно продемонстрирован синергизм анти-CD38 моноклональных антител с ингибиторами протеасомы (PIs) [31–33]. Обнаруженный синергизм был, в частности, подтвержден в клиническом исследовании CASTOR (фаза 3), в котором больные ( $\geq 1$  линии предшествующей терапии) получали либо бортезомиб + дексаметазон (Vd), либо Vd + даратумумаб (DVd). Было

установлено, что среди пациентов, получавших DVd показатели общего ответа и PFS гораздо лучше, чем при использовании Vd (12-месячная PFS — 60,7 % vs 26,9 %) (табл. 3) [34]. Выявлена 69 % редукция прогрессии или смерти среди больных, получавших DVd в сравнении с Vd. Добавленное время до прогрессии в группе DVd составила 9,6-мес.

Таблица 3

**Бортезомиб-дексаметазон с или без даратумумаба у больных MM, получивших не менее 1 линии предшествующей терапии (клиническое исследование CASTOR)**

Фаза	NCT02136134 (CASTOR)	
	Фаза 3	
	Vd	DVd
Режим		
Лечебная схема	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> : дни 1, 4, 8, 11 21-дневного цикла; 8 циклов Дексаметазон 20 мг: дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11,12; 8 циклов (20 мг еженедельно < 75 лет)	Даратумумаб 16 мг/кг еженедельно 1–3 циклы, затем 1 раз в 3 нед. 4–8 циклы (до завершения Vd), затем 1 раз в месяц до прогрессии Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> : дни 1, 4, 8, 11 21-дневного цикла; 8 циклов Дексаметазон 20 мг: дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11,12; 8 циклов (20 мг еженедельно < 75 лет)
Число больных	247	251
Медиана возраста, годы	64	64
Медиана числа линий предшествующей терапии	2	2
Предшествующее лечение IMiD, %	80,2	71,3
Предшествующее лечение PI, %	69,6	67,3
Инфузионные реакции, %	Не применимо	45,3
≥ ЧО, %	63,2	82,9
≥ ОХЧО, %	29,1	59,2
≥ ПО, %	9,0	19,2
MRD <sup>-</sup> (10 <sup>-5</sup> )	2,4	10,4
12- мес. PFS, %	26,9	60,7
Медиана PFS, мес.	7,1	16,7
OS, мес.	Медиана OS не достигнута	Медиана OS не достигнута

Анализ эффективности в подгруппах показал отчетливые преимущества DVd независимо от возраста и числа линий предшествующей терапии [35]. Обращало на себя внимание очевидное преимущество DVd при высоком цитогенетическом риске (медиана PFS — 11,2 vs 7,2 мес.) [36]. Независимо от программы лечения удалось добиться отсутствия минимальной остаточной болезни, но показатель MRD-негативности был существенно выше в группе пациентов с даратумумабом (DVd vs Vd — 10,4 % и 2,4 %), что способствовало пролонгированию PFS при использовании трехкомпонентной комбинации DRd.

Различие в дизайне исследований (в исследовании POLLUX Rd в обеих группах применялся до прогрессии, CASTOR Vd — 8 циклов, а далее даратумумаб в монорежиме), большее число линий предшествующей терапии в CASTOR (медиана 2 vs 1) и большее количество больных стандартного риска в POLLUX, вероятно, повлияло на частоту и глубину достигнутого ответа в пользу POLLUX. Медиана PFS с одной линией предшествующей терапии среди больных, получавших DVd, не достигнута (при медиане наблюдения 19,4 мес.), с 2–3 линиями предшествующей терапии — 9,8 мес. В то же время медиана беспрогрессивной выживаемости

больных с 1 линией предшествующей терапии, получавших DRd, также не достигнута, но при медиане наблюдения равной 32,9 мес. Медиана PFS больных с 3 линиями предшествующей терапии в этой группе составила 29,3 мес.

Исследование MMY1001 посвящено оценке эффективности и профиля безопасности схемы даратумумаб, карфилзомиб и дексаметазон (D-KD) при рецидивах/рефрактерных формах ММ. В исследование вошли больные, не получившие ранее карфилзомиб. Среди леналидомид-рефрактерных больных (n = 51), вошедших в группу D-KD, медиана возраста составила 66 лет (диапазон 38–85 лет), 92 % имели ECOG статус ≤1. Пациенты получили

1–4 линии предшествующей терапии (медиана 2; 98 % — бортезомиб, 18 % — помалидомид, 43 % были рефрактерны к бортезомибу и 18 % — к помалидомиду [37]. Среди всех больных медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, 12-месячная — 71 %, общая выживаемость — не достигнута и 82 % соответственно. Среди леналидомид-рефрактерных больных, медиана PFS составила 14,1 мес., 12-месячная — 69 %, общая — 21,1 мес. и 75 % соответственно. Ответ и статус минимальной остаточной болезни суммированы в *таблице 4*.

**Таблица 4**

**Общий ответ и статус минимальной остаточной болезни больных ММ, получавших D-KD**

	Леналидомид-рефрактерные больные	Все больные
Общий ответ*, %	81	86
Строгий ПО, %	8	6
ПО, %	4	14
ОХЧО, %	56	53
ЧО, %	13	14
MRD-негативный статус		
10 <sup>-4</sup>	6	9
10 <sup>-5</sup>	2	5
10 <sup>-6</sup>	0	2

**Примечание.** \* — ответ у больных, получивших более 2 циклов терапии или прекративших лечение.

J. Richter et al. недавно опубликовали результаты 1В фазы по оценке эффективности изатуксимаба в комбинации с карфилзомибом при рецидивах/рефрактерных формах ММ. В исследование вошли больные с прогрессией после 2 линий предшествующей терапии, рефрактерные к леналидомиду, помалидомиду, бортезомибу и карфилзомибу. Общий ответ составил 69 %, а с учетом минимального ответа — 86 %. Медиана PFS не достигнута [38].

Анти-CD38 моноклональные антитела обладают вполне благоприятным профилем токсичности. При их внутривенном введении возможно развитие инфузионных реакций — заложенность носа, кашель, аллергический ринит, першение в горле, озноб, одышка, тошнота. Инфузионные реакции на введение даратумумаба наблюдаются, примерно, у 50 % пациентов, но в преобладающем большинстве случаев их тяжесть соответствует 1–2 степени. Так, по результатам GEN501 и SIRIUS, их частота

составила 42 %, ни в одном случае не наблюдалось инфузионных реакций 4 степени. В 95,8 % случаев инфузионные реакции возникали при первом введении, а в последующем частота их развития снижалась до 7 % [20, 21, 34]. При введении изатуксимаба частота инфузионных реакций сходная с таковой даратумумаба (55–56 %) [38], между тем при применении MOR202 гораздо ниже (примерно 10 %), что связано с его более низкой комплементзависимой цитотоксичностью [21, 27].

С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций на внутривенные инфузии даратумумаба/дарзалекса препарат вводится медленно. Средняя продолжительность первой инфузии должна быть не менее 7 час., второй (в случае хорошей переносимости первой) — 4,6 часа, последующих — 3,4 часа. Кроме того, все пациенты должны получать комбинацию следующих препаратов примерно за 1 час до каждой инфузии препарата: корти-

костероиды внутривенно (метилпреднизолон 100 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида со средней или длительной продолжительностью действия); пероральный жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе 650–1000 мг); пероральный или внутривенный антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе 25–50 мг или эквивалентный препарат). После второй инфузии допускается снижение дозы кортикостероидов (60 мг метилпреднизолона внутривенно). Для профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам следует принимать кортикостероиды перорально (20 мг метилпреднизолона или эквивалентная доза другого кортикостероида) на первый и второй день после каждой инфузии.

С целью снижения частоты и длительности инфузионных реакций начато исследование PAVO (фаза 1), в котором оценивается эффективность переносимость подкожной формы даратумумаба (вводится в комбинации с ре-

комбинантной человеческой гиалуронидазой). Предварительные данные свидетельствуют о его равнозначной эффективности и существенном снижении инфузионных реакций (24 %, преимущественно 1–2 степени тяжести) [39]. Установлена эффективная доза даратумумаба при подкожном введении — 1800 мг, которая соответствует 16 мг/кг при внутривенном введении.

Спектр нежелательных явлений (гематологических/негематологических), связанных с введением даратумумаба, по данным GEN501 и SIRIUS, представлен в *таблице 5*. В течение 3 лет наблюдения за больными, вошедшими в эти два исследования, терапия даратумумабом демонстрирует благоприятный профиль токсичности. Только у 4 % пациентов препарат был отменен вследствие возникновения нежелательных явлений, ни одно из которых не было расценено как связанное с применением препарата.

**Таблица 5**

**Нежелательные явления у больных, получавших даратумумаб (n = 148)**

Нежелательные явления	Любая степень, %	≥ 3 степень
Усталость	62 (41,9)	3 (2)
Анемия	42 (28,4)	26 (17,6)
Тошнота	44 (29,7)	0
Тромбоцитопения	32 (21,6)	21 (14,2)
Нейтропения	31 (20,9)	15 (10,1)
Боли в спине	40 (27%)	4 (2,7)
Кашель	38 (25,7)	0
Инфекции верхних дыхательных путей	32 (21,6)	1 (<1)

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении изатуксимаба, в основном 1–2 степени тяжести, были тромбоцитопения (66 %), боли (спина, грудная клетка, кости таза — 60 %), инфекции верхних дыхательных путей (56 %), жидкий стул (40 %), слабость (40 %), анемия (33 %), кашель (33 %), рост уровня креатинина (30 %), тошнота (30 %), нейтропения (27 %) [38].

CD38, как уже указывалось выше, экспрессируется не только на плазматических клетках, но и на других клетках, в том числе на эритроцитах. Поэтому при введении даратумумаба больным, он может связываться с рецепторами на эритроцитах, вызывая панкреативность *in vitro*. Плазма пациентов, которым проводили лечение даратумумабом, может давать

положительные реакции агглютинации с тест-эритроцитами при скрининге и идентификации аллоантител, а также с эритроцитами доноров в пробах на совместимость перед гемотрансфузией. То есть при проведении пробы на совместимость крови реципиента и донора будет наблюдаться положительный результат (непрямой антиглобулиновый тест/непрямая проба Кумбса), причем такой результат может сохраняться в течение 6 месяцев после прекращения лечения данным препаратом (длительность циркуляции даратумумаба после заключительной инфузии препарата) [40, 41].

Таким образом, даратумумаб влияет на результаты пробы на совместимость крови, выполнение которой является обязательным перед проведением гемотрансфузий. Однако

такое действие является специфичным для всего класса анти-CD38 моноклональных антител. Между тем, следует подчеркнуть, что до настоящего времени не было описано ни одного случая тяжелых осложнений при введении эритроцитной массы больным, получавшим даратумумаб.

Устранить влияние даратумумаба на результаты пробы на совместимость крови позволяет обработка дитиотреитолом (ДТТ) тест-эритроцитов, используемых для скрининга и идентификации антител, а также эритроцитов доноров. Так как дитиотреитол разрушает антигены системы Келл, то после проведения пробы на совместимость в непрямой пробе Кумбса, больному необходимо переливать К — эритроциты, за исключением больных с фенотипом КК. Однако даратумумаб не влияет на результаты типирования ABO/RhD реагентами на основе IgM [40, 41].

Перед началом использования даратумумаба рекомендуется провести следующие иммуногематологические исследования любыми методами и реактивами [42]: ABO, резус-принадлежность; фенотип антигенов CcEeK (при выявлении антигена К, исследовать наличие антигена к (пациент с фенотипом КК может выработать анти-к антитела); скрининг антиэритроцитарных антител. При выявлении аллоантител, установить их специфичность, заготовить образцы сыворотки, заморозить и хранить для постановки проб на совместимость при необходимости проведения гемотрансфузионной терапии.

После введения даратумумаба или других анти-CD38 моноклональных антител при необходимости трансфузий эритроцитарной массы исследовать: ABO, резус-принадлежность, фенотип антигенов эритроцитов CcEeK реактивами, содержащими моноклональные антитела Ig M. Провести скрининг антител к антигенам эритроцитов и поставить аутоконтроль. В случае невозможности установления специфичности аллоантител у пациентов с аутоантителами трансфузии осуществляются с учетом антигенов эритроцитов по результатам расширенного фенотипирования или генотипирования. При первой трансфузии подбор донора можно провести с сывороткой, заготовленной до лечения [42, 43].

Таким образом, анти-CD38 моноклональные антитела хорошо зарекомендовали себя при лечении тяжело предлеченных больных ММ, в том числе при двойной рефрактерности (реф-

рактерности к бортезомибу и леналидомиду). Как показывают результаты многоцентровых исследований, они достаточно эффективны и при тройной, и четверной рефрактерности, т.е. у больных, рефрактерных к следующему поколению лекарственных препаратов — к помалидомиду и карфилзомибу.

Первым препаратом из группы анти-CD38 моноклональных антител является даратумумаб, эффективность которого подтверждена результатами клинических исследований. Препарат может применяться в монорежиме у тяжелых больных ММ с продвинутыми стадиями болезни, при двойной, тройной и четверной рефрактерности. Даратумумаб является первым анти-CD38 моноклональным антителом, который зарегистрирован в США и странах Европейского союза для лечения пациентов с ММ. Даратумумаб/дарзалекс в монорежиме уже одобрен и зарегистрирован в Российской Федерации. Сейчас идет период накопления опыта по его применению при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы.

Кроме того, в клинических исследованиях 3 фазы CASTOR и POLLUX убедительно показана эффективность даратумумаба в комбинации с бортезомибом + дексаметазон и леналидомидом + дексаметазон. Применение указанных тройных режимов терапии продемонстрировало достоверно более высокий уровень эффективности по сравнению с контрольными группами больных, получавших двойные комбинации (бортезомибом + дексаметазон или леналидомидом + дексаметазон). Безусловно, в ближайшее время эти комбинации препаратов получат распространение в клинической практике. Идут исследования по оценке эффективности и безопасности иных комбинаций на основе даратумумаба — с иммуномодуляторами 3 поколения, ингибиторами протеасом 2 поколения. Более того, оценивается эффективность и уже получены обнадеживающие данные по применению даратумумаба в 1 линии терапии, в поддерживающей терапии больных ММ.

Привлекает к себе внимание благоприятный профиль безопасности даратумумаба. Как уже отмечалось ранее, при введении препарата наблюдаются инфузионные реакции, однако, в преобладающем большинстве случаев, умеренно выраженные и, главным образом, в ходе первой инфузии. Медленная инфузия и адекватная подготовка к введению даратумумаба является основой для снижения частоты и тяжести реакций. В настоящее

время оценивают возможность подкожного применения даратумумаба с целью снижения частоты развития нежелательных явлений и сокращения продолжительности инфузии. Влияние анти-CD38 моноклональных антител на результаты пробы на совместимость крови, безусловно, требуют к себе внимания. Поэтому перед началом использования даратумумаба следует определить группу крови и резус фактор, выполнить непрямой тест Кумбса. Для скрининга или идентификации антител, для постановки проб на совместимость необходимо использовать эритроциты, обработанные дитиотреитолом. В случае невозможности установления специфичности

аллоантител у пациентов с аутоантителами трансфузии осуществляются с учетом антигенов эритроцитов по результатам расширенного фенотипирования или генотипирования. Важно отметить, что до настоящего времени не было описано ни одного случая тяжелых гемотрансфузионных осложнений у больных, получавших даратумумаб.

Не вызывает сомнений тот факт, что применение даратумумаба как в монорежиме, так и в комбинированной терапии окажет существенное позитивное влияние на эффективность лечения больных множественной миеломой.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома: рук. для врачей.— М.: МК.— 2016.— 504 с.
2. Rajkumar S. V. Treatment of multiple myeloma. // *Nat Rev Clin Oncol.*— 2011.— Vol. 8, N8.— P. 479–491.
3. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Annals of Oncology.*— 2017.— Vol. 0.— P. 1–11.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/ Multiple myeloma, version 3.2017 — November 28, 2016.
5. Lonial S. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. // *Hematology Education: the education program for the Annual Congress of the Europ Hematology Association.*— 2013.— Vol. 7.— P. 216–226.
6. Kumar S. K., Lee J. H., Lahuerta J. J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsed after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. // *Leukemia.*— 2012.— Vol. 26.— P. 149–157.
7. Usmani s., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. // *The Oncologist.*— 2016.— Vol. 21.— P. 1–7.
8. Reinherz E. L., Kung P. C., Goldstein G., Levey R. H., Schlossman S. F. Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage. // *Proc Natl Acad Sci USA.*— 1980.— Vol. 77, N3.— P. 1588–1592.
9. Alessio M., Roggero S., Funaro A. et al. CD38 molecule: structural and biochemical analysis on human T lymphocytes, thymocytes, and plasma cells. // *J Immunol.*— 1990.— Vol. 145, N3.— P. 878–884.
10. Lee H. C. Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP)-mediated calcium signaling. *J Biol Chem*// 2005.— Vol. 280, N40.— P. 33693–33696.
11. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A. et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. // *Physiol Rev.*— 2008.— Vol. 88, N3.— P. 841–886.
12. de Weers M., Tai Y. T., van der Veer M. S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. // *J Immunol.*— 2011.— Vol. 186, N3.— P. 1840–1848.
13. Lammerts van Bueren J., Jakobs D., Kaldenhoven N. et al. Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79 [Abstract]. // *Blood.*— 2014.— Vol. 124, N21 (Abstract 3474).
14. Deckert J., Wetzel M. C., Bartle L. M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD381 hematologic malignancies. // *Clin Cancer Res.*— 2014.— Vol. 20, N17.— P. 4574–4583.

15. van de Donk W. C. J., Richardson P., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future // *Blood*.— 2018.— Vol. 131, N1.— P. 13–29.
16. Federica Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in myeloma bone niche: A rational basis for the use of anti-CD38 immunotherapy to inhibit osteoclast formation. // *Oncotarget*.— 2017.— Vol. 8, N34.— P. 56598–56611.
17. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD381 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. // *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N3.— P. 384–394.
18. Feng X, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. // *Clin Cancer Res*.—2017.— Vol. 23, N15.— P. 4290–4300.
19. Lokhorst H. M., Plesner T., Laubach J. P. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. // *N Engl J Med*.— 2015.— Vol. 373, N13.— P. 1207–1219.
20. Lonial S., Weiss B. M., Usmani S. Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. // *Lancet*.—2016.— Vol. 387, N10027.— P. 1551–1560.
21. Usmani S. Z., Weiss B. M. Plesner T. et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. // *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N1.— P. 37–44.
22. Raab M., Chatterjee M., Goldschmidt H. et al. A phase I/IIa study of the CD38 antibody MOR202 alone and in combination with pomalidomide or lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [abstract]. // *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N22 (Abstract 1152).
23. Richter J., Martin T. G., Vij R. et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [abstract]. // *J Clin Oncol*.— 2016.— Vol. 34 (suppl 15) (Abstract 8005).
24. van der Veer M. S., de Weers M., van Kessel B. et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. // *Haematologica*.— 2011.— Vol. 96, N2.— P. 284–290.
25. Nijhof I. S., Groen R. W., Noort W. A. et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immunochemotherapy in multiple myeloma patient's refractory to lenalidomide and bortezomib. // *Clin Cancer Res*.— 2015.— Vol. 21, N12.— P. 2802–2810.
26. San-Miguel J., Dimopoulos M. A., Usmani S. et al. Depth of response and MRD with daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in RRMM: Pollux [abstract]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. // 2017.— Vol. 17(suppl 1).— P. e17-e18.
27. Martin T., Baz R., Benson D. M. et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. // *Blood*.— 2017 — Vol. 129, N25.— P. 3294–3303.
28. Chatterjee M., Raab M. S., Goldschmidt H. et al. A phase I/IIa study of the CD38 antibody MOR202 in combination with pomalidomide or lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [abstract]. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.— 2017.— Vol. 17(suppl 1).— P. e61.
29. Chari A., Suvannasankha A., Fay J. et al. Phase 1b study of daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) with  $\geq 2$  prior lines of therapy [abstract]. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.— 2017.— Vol. 17 (suppl 1).— P. e14-e15.
30. Martin T. G., Richter J., Vij R., et al. A dose finding phase II trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) as a single agent in relapsed/ refractory multiple myeloma [abstract]. // *Blood*.— 2015.— Vol. 126, N23 [Abstr. 509].
31. van der Veer M. S., de Weers M., van Kessel B. et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. // *Blood Cancer J*.— 2011.— Vol. 1, N10.— P. e41.
32. Moreno L., Zabaleta A., Alignani D. et al. Critical analysis on the mechanism of action (MoA) of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma (MM) [abstract]. // *Blood*.—2016.— Vol. 128, N22.— P. 2105.

33. Boxhammer R., Weirather J., Steidl C., Endell J. MOR202, a human anti-CD38 monoclonal antibody, mediates potent tumoricidal activity in vivo and shows synergistic efficacy in combination with different antineoplastic compounds [abstract]. // *Blood*.— 2015.— Vol. 126, N23.— P. 3015.
34. Palumbo A., Chanan-Khan A. Weisel K. et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. // *N Engl J Med*.— 2016.— Vol. 375, N8.— P. 754–766.
35. Mateos M. V., Estell J., Barreto W. et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor [abstract].// *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N22.— P. 1150.
36. Weisel K. C., San Miguel J., Cook G. et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status [abstract]. // *J Clin Oncol*.— 2017.— Vol. 35 (suppl 15).— P. 8006.
37. Moreau P., Martinez-Lopez J., Mateos M.-V. et al. EHA2018, abstract): Daratumumab, karfilzomib and dexamethasone (D-KD) and lenalidomide-refractory patients with relapsed multiple myeloma: subgroup analysis of MMY1001// *HemaSphere*.— 2018.— Vol. 2 (S1).— P. 240 [Abstr. PF579].
38. Richter J., Wong S., Chari A. et al. Phase 1B study of isatuximab + karfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma// EHA2018, abstract): *HemaSphere*.— 2018.— Vol. 2 (S1).— P. 241 (Abstr. PF582).
39. Usmani S., Nahi H., Mateos M. V. et al. Open label, multicenter, dose escalation phase 1b study to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO) [abstract]. // *Blood*.— 2016.— Vol. 128, N22 (Abstr. 1149).
40. Chapuy C. I., Aguad M. D., Nicholson R. T. et al. DARA-DTT Study Group for the BEST Collaborative. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. // *Transfusion*.— 2016.— Vol. 56, N12.— P. 2964–2972.
41. Oostendorp M., Lammerts van Bueren J. J., Doshi P. et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. // *Transfusion*.— 2015.— Vol. 55, N6.— P. 1555–1562.
42. Минеева Н. В., Кробинец И. И., Бодрова Н. Н., Сысоева Е. А., Гавровская С. В., Поединенко И. В., Богданова И. О., Чечеткин А. В., Бессмельцев С. С. Алгоритм индивидуального подбора гемокомпонентов и проведение исследования антигенов эритроцитов и антиэритроцитарных антител в сложно диагностируемых случаях. Методическое пособие, 2018.— СПб., Агентство «Вит-принт», 2018.— 24 с.
43. Hannon J. L., Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. // *Transfusion*.— 2015.— Vol. 55, N11.— P. 2770.

*Шуваев В. А., Мартынкевич И. С., Фоминых М. С., Потихонова Н. А., Зотова И. И.,  
Удальева В. Ю., Зенина М. Н., Тиранова С. А., Кудряшова С. А., Мартыненко Л. С.,  
Бакай М. П., Цыбакова Н. Ю., Мотыко Е. В., Полушкина Л. Б., Kleina E. V.,  
Руженкова Ю. С., Павленко Н. Б., Волошин С. В., Бессмельцев С. С.*

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

## **ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА**

*Shuvaev V. A., Martynkevich I. S., Fominykh M. S., Potikhonova N. A., Zotova I. I., Udaleva V. U.,  
Zenina M. N., Tiranova S. A., Kudryashova S. A., Rusanova E. B., Martynenko L. S., Bakay M. P.,  
Tsybakova N. Yu., Motyko E. V., Polushkina L. B., Kleina E. V., Ruzhenkova Yu. S.,  
Pavlenko N. B., Voloshin S. V., Bessmeltsev S. S.*

*Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg, Russian Federation*

## **SYURVIVAL PROGNOSIS AND TARGET THERAPY RESULTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS**

**Резюме.** Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — злокачественное новообразование кроветворной ткани, ассоциированное с характерной хромосомной аномалией (филадельфийской хромосомой). Для лечения хронического миелолейкоза впервые была разработана высокоточная таргетная терапия отдельным классом препаратов — ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), позволившая изменить прогноз заболевания.

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессии заболевания, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) — это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии. В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ и имеют доказанное преимущество над другими методами лечения.

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ.

Целью данной работы было изучить прогноз и эффективность таргетной терапии хрониче-

**Abstract.** Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant neoplasm of hematopoietic tissue associated with a characteristic chromosomal (Philadelphia chromosome) abnormality. For the treatment of chronic myeloid leukemia was first developed high-precision targeted therapy with a special class of drugs — tyrosine kinase inhibitors (TKI), which had changed the CML prognosis. At present the aim of CML therapy is maximum suppression of tumor clone, reducing the risk of disease progression, achieving life expectancy of patients comparable to the General population. Achieving a complete cytogenetic response (CCyR) and a major molecular response (MMR) are early favorable prognostic signs of long-term progression-free survival with continued therapy. Currently, TKI is the primary treatment for CML and has a proven advantage over other treatments modalities.

Therapy of the first and second line TKI should be chosen taking into account the highest efficiency and the lowest risk of side effects. Early evaluation of treatment response, prevention of resistance development and rapid switching to the most effective therapy in the absence of optimal response should be the basic principles of modern CML therapy.

The aim of this work was to study the prognosis and effectiveness of targeted therapy of chronic myeloid leukemia and its change according to molecular genetic monitoring.

To conduct the study were analyzed the results of diagnosis and treatment of 307 patients with CML observed at our institution in the period 2005–2018. A comparison of prognostic scales for predicting overall (OS) and progression-free survival

ческого миелолейкоза и её смены по данным молекулярно-генетического мониторинга.

Для проведения исследования были проанализированы результаты диагностики и лечения 307 пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в РосНИИГТ в период с 2005 по 2018 годы. При сравнении прогностических шкал для предсказания общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) была показана лучшая чувствительность шкалы ELTS по сравнению с группой риска по Sokal. При терапии иматинибом в первой линии ПЦО достигли 57 % пациентов, БМО — 46 % пациентов. Смена терапии на ИТК второго поколения была проведена у 40 % пациентов. Целевых уровней ответа при терапии второй линии достигли: ПЦО в ходе лечения — 57 % пациентов, БМО — 43 %. Результаты лечения значительно различались в зависимости от срока предшествующего лечения иматинибом: более или менее 24 месяцев. Терапия ИТК третьей линии была назначена 41 % из пациентов, получавших вторую линию. В результате третьей линии терапии: ПЦО достигли 42 %, БМО — 25 % пациентов. При этом значение для результатов выживаемости имели различия в общем сроке предшествующей терапии ИТК: более или менее 48 месяцев.

В результате исследования можно заключить, что лечение больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ может приводить к успешному подавлению опухоли и предотвращению прогрессирования у большинства пациентов. При неэффективности или непереносимости иматиниба терапия ингибиторами тирозинкиназ второй, и даже третьей линии, может быть эффективной у значительной части больных. Одним из важнейших факторов предотвращения развития устойчивости опухоли является раннее переключение на следующие линии лечения при наличии признаков резистентности и/или непереносимости.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, бозутиниб, клиническая практика.

**Введение.** Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — злокачественное новообразование кроветворной ткани, обусловленное злокачественным перерождением плюрипотентной стволовой клетки, характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к диффе-

(PFS) showed a better sensitivity of the ELTS scale compared to the Sokal risk group. In the imatinib treatment — 57 % of patients have achieved CCyR and 46 % of patients — MMR. The switch of therapy to second-generation TIC was performed in 40 % of patients. The target levels of response in second-line TKI treatment were achieved as follows: CCyR in 57 % of patients, MMR in 43 %. The results of treatment differed significantly depending on the term of previous treatment with imatinib: more or less than 24 months. Third-line TKI therapy was administered to 41 % of patients who had been treated with second-line treatment. As a result of the third line of therapy: CCyR was reached in 42 % patients, MMR during third-line treatment was achieved in 25 % of patients. At the same time, differences in the total duration of previous therapy of TKI were important for survival results: more or less than 48 months.

As a result of our study, we would like to conclude that the treatment of patients with chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors can lead to successful suppression of the tumor and prevent progression in most patients. With the ineffectiveness or intolerance of imatinib, therapy with tyrosine kinase inhibitors of the second and even third lines can be effective in a large proportion of patients. One of the most important factors in preventing the development of tumor resistance is early switching to the next treatment lines in the presence of signs of resistance and/or intolerance.

**Keywords:** chronic myelogenous leukemia, target therapy, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, routine clinical practice.

ренцировке, ассоциированное с характерной хромосомной аномалией (филадельфийской хромосомой) [1, 2]. Продукт специфической для ХМЛ генетической транслокации — белок BCR-ABL был впервые выделен в 1986 г. [3]. Иммуноterapia в виде интерферона начала использоваться в 1980-х годах и по-

зволила впервые у небольшой части больных получить цитогенетические ответы и восстановить нормальный гемопоэз [4]. В 1996 г. N. Lydon и B. Druker опубликовали первые экспериментальные данные о препарате STI-571, который после опубликования первых результатов клинических исследований в 2001 г. был зарегистрирован как иматиниб и явился первым препаратом из класса ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), который совершил переворот в лечении ХМЛ [5].

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессии заболевания, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) — это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [6, 7].

В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ и имеют доказанное преимущество перед другими методами лечения. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы BCR-ABL, что лишает белок BCR-ABL тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза.

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ [7].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы четыре лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб.

Иматиниб — ингибитор тирозинкиназ, который способен значительно подавлять активность BCR-ABL тирозинкиназы, а также ингибировать C-KIT, PDGFR — киназную активность. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для хронической фазы (ХФ) и 600 мг в сутки

для фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) у взрослых [8].

Нилотиниб — мощный, высокоселективный ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы. Синтезирован на основе молекулы иматиниба и обладает большим сродством к BCR-ABL-тирозинкиназе по сравнению с иматинибом [9]. Активен в отношении мутантных форм BCR-ABL тирозинкиназы (за исключением мутаций Y253H, E255K/V, F359V, T315I) [10]. Выпускается в виде капсул по 150 и 200 мг. В первой линии терапии показан больным с ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА [11].

Дазатиниб — многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT, EPHA2, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$ . Активен в отношении большинства мутантных форм BCR-ABL за исключением мутаций T315I, T315A, V299L, F317L/V/I/C [10]. Способен *in vitro* ингибировать рост клеточных линий с гиперэкспрессией BCR-ABL, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK). Показана возможность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер. Рекомендуются дозы дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК 140 мг/сут [12].

Бозутиниб является также многоцелевым препаратом, блокирующим тирозинкиназы BCR-ABL и семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT, EPHA2, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$ . Плохо чувствительны к применению бозутиниба мутантные формы BCR-ABL T315I, V299L, G250E, E255K/V [10]. Препарат зарегистрирован в России в настоящее время для лечения хронического миелолейкоза в хронической фазе, фазе акселерации или бластного криза при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом, нилотинибом и дазатинибом. Рекомендуются дозы бозутиниба составляет 500 мг/сут, прием один раз в день во время еды.

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний для использования любого препарата ингибиторов тирозинкиназ нет. Вместе с тем при выборе конкретного препарата для назначения больному ХМЛ необходимо учитывать фазу заболевания, сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также спектр мутаций гена BCR-ABL.

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей [7]. Результаты терапии у больных ХМЛ оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования. В зависимости от вида исследования и степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа: гематологический, цитогенетический и молекулярный.

Эффект терапии первой линии может быть расценен как оптимальный, предупреждение или неудача терапии. Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе и ожидаемой длительной безрецидивной выживаемости пациентов. При оптимальном ответе лечение ИТК продолжают в прежней дозе.

Для оптимального ответа необходимо достижение:

- полного гематологического ответа в течение первых 3 месяцев терапии ИТК;
- полного цитогенетического ответа в течение первых 6 месяцев терапии ИТК;
- большого молекулярного ответа в течение первых 12 месяцев терапии ИТК.

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность к смене терапии.

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости и является показанием к смене терапии. Потеря достигнутой ранее ремиссии, появление новых мутаций, дополнительные хромосомные аберрации (ДХА) в Ph<sup>+</sup> клетках при проведении терапии ИТК также являются свидетельством неудачи лечения.

Факторы предостережения — биологические признаки более агрессивного течения заболевания, требующие более тщательного наблюдения за больным. К таким факторам относятся: группа высокого риска ХМЛ на момент установления диагноза; клинические значимые ДХА в Ph<sup>+</sup> клетках на момент установления диагноза (трисомия 8, трисомия/дополнительная Ph-хромосома (+ der(22)t(9;22)(q34;q11)), —Y — если выявлены в ФА и БК; изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия 19, изодериват (22)(q10)t(9;22)(q34;q11) в ХФ); в ходе лечения ИТК: выявление -7/del(7q), 3(q26.2), комплексных ДХА, мутаций *BCR-ABL*, сочетание ДХА и мутаций, ДХА80

При недостаточной эффективности или непереносимости терапии первой линии при

выборе ИТК для смены терапии необходимо учитывать анамнез лечения, в том числе наблюдавшиеся побочные эффекты, сопутствующую патологию, результаты определения мутационного статуса *BCR-ABL*. При неудаче терапии иматинибом необходима смена терапии на другие ИТК. Повышение дозы иматиниба до 600–800 мг/сут может являться только временной мерой в условиях ограниченного доступа к ИТК второго поколения.

При неудаче лечения первой и второй линии четких рекомендаций по ведению больных, получающих третью линию терапии, нет. Возможности терапии при неудаче первой и второй линии лечения, а также при прогрессии ХМЛ до продвинутых фаз ограничены. Отсутствие резерва нормального кроветворения, длительные цитопении, даже без формальных признаков прогрессии заболевания до продвинутых фаз, делают трудно выполнимым длительное применение ИТК в постоянном режиме и в полных дозах, что снижает эффективность воздействия на лейкозный клон и увеличивает вероятность прогрессии заболевания. Учитывая биологически обусловленную сниженную эффективность терапии третьей линии, максимально полностью должны быть использованы алгоритмы индукции ремиссии на предыдущих этапах лечения.

Вместе с тем, раннее активное переключение при неудаче первой линии терапии может дать больше шансов преодолеть потенциальную резистентность к ИТК и обеспечить достижение целевых ответов и длительную безрецидивную выживаемость большему количеству больных ХМЛ.

Таким образом, целью данной работы было изучить прогноз и эффективность таргетной терапии хронического миелолейкоза и её смены по данным молекулярно-генетического мониторинга.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования создана база данных, в которую включена информация о больных хроническим миелолейкозом, наблюдавшихся в РосНИИГТ в период с 2005 по 2018 годы.

Собраны и проанализированы следующие показатели:

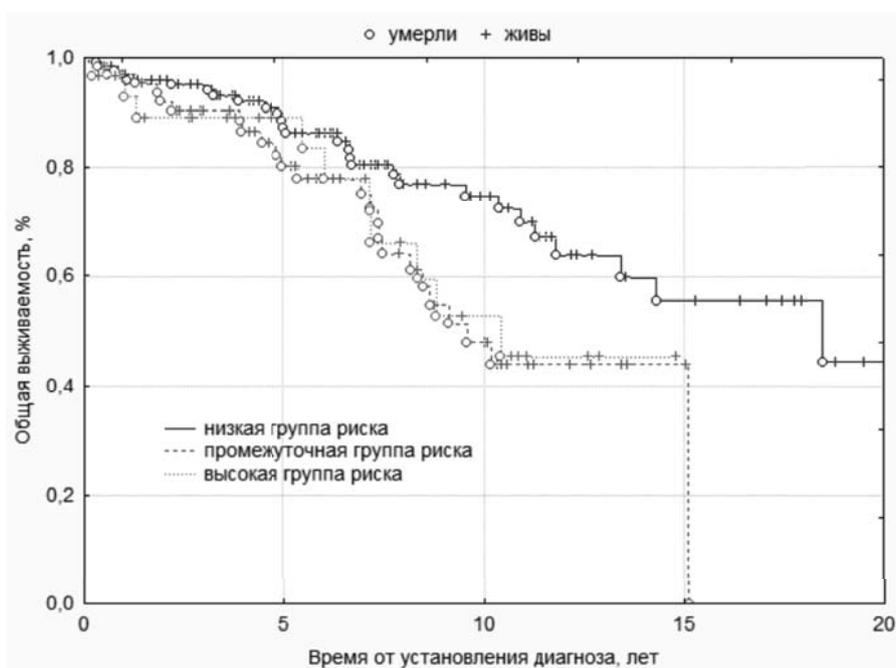
- клинико-демографические показатели общей выборки больных, распределение пациентов по группам риска и их влияние на общую и беспродгессивную выживаемость;
- эффективность терапии ИТК первой линии с оценкой частоты достижения

- эффективность терапии ИТК второй линии с оценкой частоты достижения целевых ответов, соответствующих периодам лечения в зависимости от сроков переключения (длительности предшествующей терапии первой линии);
- эффективность терапии ИТК третьей линии с оценкой частоты достижения целевых ответов, соответствующих периодам лечения в зависимости от сроков переключения (длительности предшествующей терапии ИТК (первой и второй линии)).

Для анализа использовались методы описательной статистики, оценка выживаемости проводилась с помощью кривых Каплана-Мейера и логарифмического рангового критерия. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office 2013 и Statistica 9.0 for Windows.

**Результаты.** Всего в базу данных была включена информация о 307 больных ХМЛ: 136 мужчинах и 171 женщине. Медиана возраста на момент установления диагноза составила 51 год (5–85 лет). Продолжительность наблюдения от момента установления диагноза составила: медиана 6,1 лет, интервал от 0,1 до 21 года. У 92 % пациентов диагноз ХМЛ был установлен

в хронической фазе заболевания, 7 % больных на момент диагностики имели ФА и 1 % находились в БК. В соответствии с группой риска Sokal пациенты распределились следующим образом: низкая группа риска — 51 %, промежуточная — 4 % и высокая у 20 % больных, в 25 % случаев достаточной информации для определения группы риска не имелось. При стратификации пациентов по группам риска по шкале ELTS у 44 % определялся низкий риск, у 21 % — промежуточный и 9 % больных имели высокую группу риска, у 25 % информации для определения группы риска также было недостаточно. На момент проведения анализа 211 (69 %) пациентов были живы. Оценочная медиана выживаемости составила 12,3 года, при этом 5-летняя и 10-летняя общая выживаемости (ОВ) были: 83 % и 63 % соответственно. Прогрессирование в продвинутые фазы заболевания (ФА и БК) наблюдалось у 14 % пациентов. Медиана времени от момента установления диагноза до прогрессирования составила 7,4 года (0,2–18,5). Общая выживаемость статистически значимо не различалась по группам риска шкалы Sokal, тогда как при оценке различий ОВ по шкале ELTS была получена статистическая значимость ( $p = 0,12$ ) выживаемости между группами пациентов низкого (медиана 16,6 лет) и промежуточного с высоким степенями рисков (медиана 9,5 лет), *рисунок 1*.



**Рисунок 1.** Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом в соответствии с группой риска по шкале ELTS.

При анализе беспрогрессивной выживаемости в группах риска по шкале Sokal были получены отличия порогового уровня статистической значимости ( $p = 0,49$ ), тогда как шкала ELTS позволила получить более высоко значимые

( $p = 0,003$ ) различия между всеми группами. Пятилетняя БПВ в соответствии с группами риска по шкале ELTS составила: 97,2 % для низкого риска, 92,4 % для промежуточного и 83,8 % для высокого риска (рисунок 2).

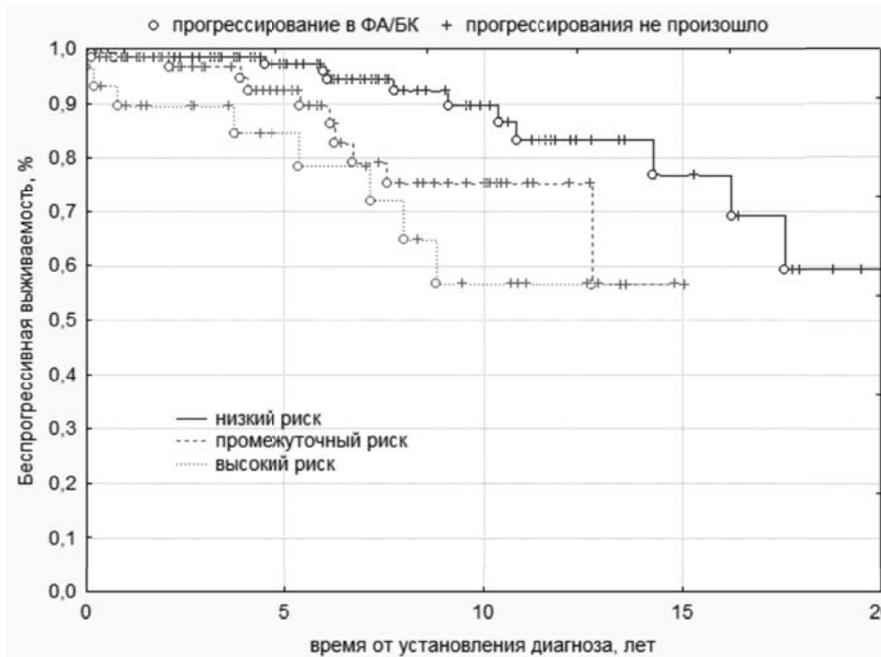


Рисунок 2. Беспрогрессивная выживаемость больных хроническим миелолейкозом в соответствии с группой риска по шкале ELTS.

Таргетная терапия в первой линии проводилась у 300 пациентов. У подавляющего большинства больных использовался иматиниб ( $n = 287$ ; 95,7 %), незначительная часть в качестве первой линии ИТК получала нилотиниб ( $n = 9$ ; 3,0 %), дазатиниб ( $n = 3$ ; 1,0 %) и бозутиниб ( $n = 1$ ; 0,3 %). С учетом небольшого количества ИТК2, применявшегося в качестве первой линии терапии, для корректной оценки результатов анализ эффективности терапии первой линии проводился только в группе пациентов, получавших иматиниб.

Терапия в начальной дозе 400 мг была начата у 264 (92 %) пациентов, дозировку в 600 мг получали 17 (6 %) больных, 800 мг — 3 (1 %) и у 1 (0,3 %) пациентки лечение было начато в дозе 300 мг в сутки. Медиана времени от момента установления диагноза до начала терапии составила 1,3 месяца (0–219,8 месяцев). Целевых уровней ответа при терапии иматинибом достигли следующие категории пациентов:

- полного гематологического ответа (ПГО) — 93 % пациентов, медиана времени достижения составила 0,9 месяца, в течение первых 3 месяцев ПГО был до-

стигнут у 72 % пациентов;

- полного цитогенетического ответа (ПЦО) — 57 % пациентов, медиана продолжительности терапии до достижения ПЦО составила 7,5 месяцев, при этом в течение первых 6 месяцев терапии ПЦО был достигнут у 46 % пациентов;
- большого молекулярного ответа (БМО) — 46 % пациентов, медиана продолжительности приема иматиниба до достижения БМО составила 24,6 месяцев, при этом в течение первого года терапии БМО был достигнут у 14 % пациентов.

Смена терапии на ИТК второго поколения была проведена у 40 % пациентов, у 30 % в связи с резистентностью и у 8 % больных по причине выраженных побочных явлений (непереносимости), в остальных (2 %) случаев смена терапии проводилась по другим причинам. Медиана продолжительности терапии иматинибом перед сменой на вторую линию составила 23,8 месяцев (0,7–145,4 месяцев).

В рамках второй линии терапии 67 % пациентов получали нилотиниб, в 31 % случаях при-

менялся дазатиниб, бозутиниб использовался у оставшихся 2 %. Целевых уровней ответа при терапии второй линии достигли следующие категории пациентов:

- ПГО на момент начала терапии второй линии отсутствовал у 35 пациентов и был достигнут в ходе терапии у 27 (77 %) из них, медиана времени достижения составила 2,3 месяца, в течение первых 3 месяцев ПГО был достигнут у 49 % пациентов;
- ПЦО на момент начала второй линии терапии отсутствовал у 89 больных, в ходе лечения он был достигнут у 51 (57 %) пациентов, медиана продолжительности терапии до достижения ПЦО составила 4,0 месяцев, при этом в течение

первых 12 месяцев терапии ПЦО был достигнут у 42 (47 %) больных;

- БМО на момент начала терапии второй линии отсутствовал у 99 пациентов и был достигнут в ходе лечения у 43 (43 %) из них, медиана продолжительности приема ИТК второй линии до достижения БМО составила 6,7 месяцев.

Для оценки влияния скорости переключения на вторую линию терапии ИТК пациенты были разделены на следующие группы по продолжительности предшествующего лечения иматинибом: 24 месяцев и менее ( $\leq 24$ ) — 59 пациентов и более 24 месяцев терапии ( $>24$ ) — 57 человек. Результаты оценки эффективности в выделенных группах пациентов представлены в *таблице 1*.

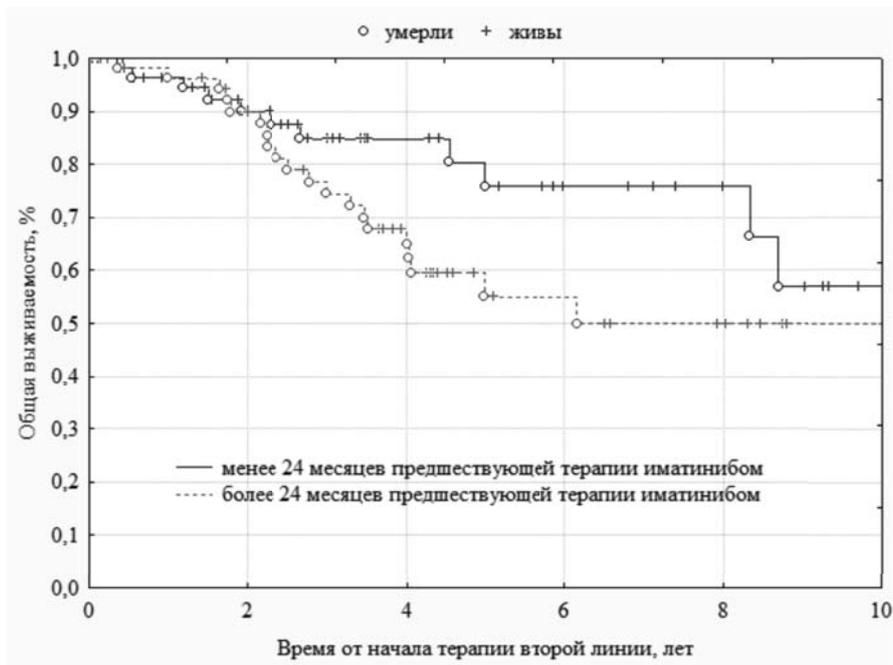
**Таблица 1**

***Эффективность терапии второй линии терапии ИТК в группах пациентов в зависимости от продолжительности предшествующей терапии иматинибом***

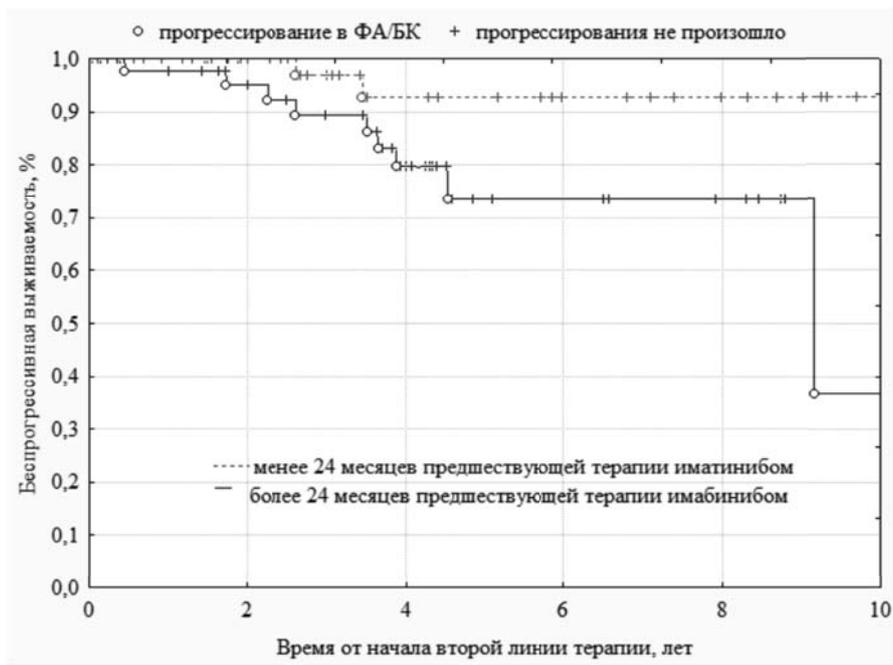
Группа пациентов	ПЦО в общей группе, %	Достижение ПЦО при его отсутствии перед началом терапии, %	Медиана продолжительности терапии до достижения ПЦО, мес.	БМО в общей группе, %	Достижение БМО при его отсутствии перед началом терапии, %	Медиана продолжительности терапии до достижения БМО, мес.
$\leq 24$ месяцев	66 %	63 %	3,7	51 %	48 %	6,5
$>24$ месяцев	65 %	50 %	4,9	49 %	39 %	8,8

Значительных различий по частоте и по скорости достижения ПЦО и БМО между группами получено не было, однако при анализе ОВ наблюдалась статистическая тенденция ( $p = 0,1$ ) значимости различий, при этом медиана ОВ для группы с ранним переключением (менее 24 месяцев предшествующей терапии иматинибом) была не достигнута при сроке наблюдения 11,9 лет, тогда как при позднем переключении медиана ОВ составила 5,3 года (*рисунок 3*). Медиана ОВ в общей группе больных была 8,7 лет с момента начала второй линии лечения ИТК, при этом 5-летняя ОВ составила 64 %.

Прогрессирование в ФА/БК произошло у 11 % пациентов, при этом в группе с ранним переключением частота составила только 3,6 %, тогда как в группе с поздним переключением 18,4 %, различия были статистически значимы ( $p = 0,036$ ), 5-летняя БПВ для группы с ранним переключением составила 93 %, тогда как для группы позднего переключения только 75 %, *рисунок 4*. Полученные результаты соответствуют данным многоцентровых исследований нилотиниба и дазатиниба во второй линии терапии ХМЛ [13, 14].



**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом при второй линии терапии ИТК в зависимости от продолжительности предшествующей терапии иматинибом.



**Рисунок 4.** Беспрогрессивная выживаемость больных хроническим миелолейкозом при второй линии терапии ИТК в зависимости от продолжительности предшествующей терапии иматинибом.

Терапия ИТК третьей линии была назначена 47 (41 %) пациентам из 116, получавших вторую линию. Смена терапии была проведена у 26 (22 %) пациентов в связи с резистентностью и у 21 (18 %) пациентов по причине непереносимости. Медиана продолжительности терапии второй линии перед сменой составила 14,4 месяцев (0,1–67,5 месяцев).

В рамках третьей линии терапии дазатиниб был назначен 34 (72 %) пациентам, nilотиниб получали 5 (11 %) пациентов, в оставшихся случаях использовался бозутиниб — 3 (6 %) и понатиниб — 3 (6 %). Целевых уровней ответа при терапии третьей линии достигли следующие категории:

- ПГО на момент начала терапии третьей линии отсутствовал у 10 пациентов, у 8 (80 %) из них он был достигнут в ходе терапии, медиана времени достижения составила 1,2 месяца, в течение первых 3 месяцев ПГО был достигнут у 7 из 8 пациентов;
- ПЦО на момент начала терапии третьей линии отсутствовал у 31 больного, в ходе терапии ПЦО достигли 13 (42 %) из них, медиана продолжительности терапии до достижения ПЦО составила 6,9 месяцев, при этом в течение первых 12 месяцев терапии ПЦО был достигнут у 8 (26 %) больных;
- БМО перед началом третьей линии терапии отсутствовал у 36 больных, в ходе

лечения был достигнут у 9 (25 %) пациентов, медиана продолжительности приема ИТК в третьей линии терапии до достижения БМО составила 8,6 месяцев.

Для оценки влияния длительности предшествующего лечения на эффективность третьей линии терапии ИТК пациенты были разделены на следующие группы по продолжительности предшествующего лечения ИТК первой и второй линии: 48 месяцев и менее ( $\leq 48$ ) — 29 пациентов и более 48 месяцев терапии ( $>48$ ) — 18 человек. Результаты оценки эффективности в выделенных группах пациентов представлены в *таблице 2*.

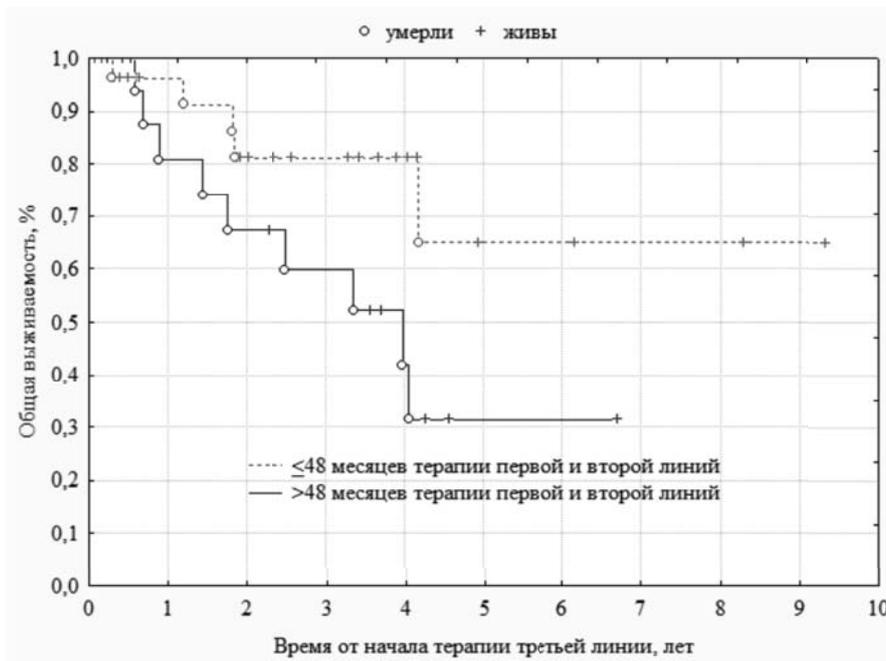
**Таблица 2**

**Эффективность терапии третьей линии терапии ИТК в группах пациентов в зависимости от продолжительности предшествующей терапии первой и второй линии**

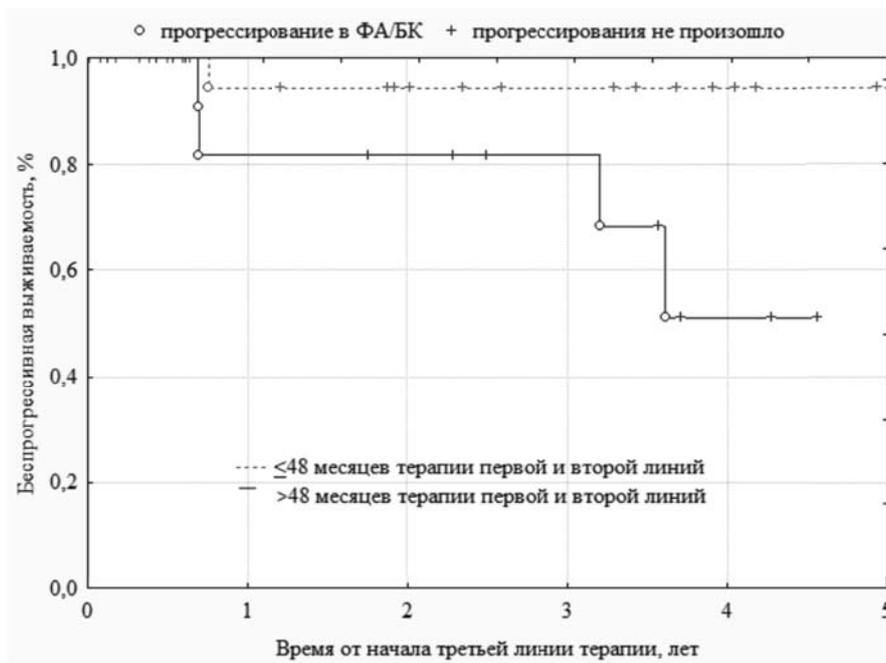
Группа пациентов	ПЦО в общей группе, %	Достижение ПЦО при его отсутствии перед началом терапии, %	Медиана продолжительности терапии до достижения ПЦО, мес.	БМО в общей группе, %	Достижение БМО при его отсутствии перед началом терапии, %	Медиана продолжительности терапии до достижения БМО, мес.
$\leq 48$ месяцев	69%	50%	2,9	41%	27%	6,2
$>48$ месяцев	50%	33%	14,0	28%	21%	8,6

Частота и скорость достижения ПЦО и БМО в группе с большей длительностью предшествующей терапии были ниже. При анализе ОВ различия между группами находились на пороге ( $p = 0,6$ ) статистической значимости различий, при этом медиана ОВ для группы с ранним переключением (менее 48 месяцев предшествующей терапии первой и второй линии) была не достигнута при сроке наблюдения 9,3 лет, тогда как при позднем переключении медиана ОВ составила 3,1 года (*рисунок 5*). Медиана ОВ в общей группе больных была 4,1 года с момента начала третьей линии терапии ИТК, при этом

5-летняя ОВ составила 49 %. Прогрессирование в ФА/БК произошло у 6 (15 %) пациентов, при этом в группе с меньшим сроком предшествующей терапии ( $\leq 48$ ) частота прогрессирования составила только 8 % ( $n = 2$ ), тогда как в группе с большей предлеченностью ( $> 48$ ) — 31 % ( $n = 4$ ), различия были статистически значимы ( $p = 0,03$ ), 5-летняя БПВ для группы с меньшим сроком предшествующей терапии ( $\leq 48$ ) составила 95 %, тогда как для группы с большей предлеченностью ( $>48$ ) только 50 %, *рисунок 6*.



**Рисунок 5.** Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом при третьей линии терапии ИТК в зависимости от продолжительности предшествующей терапии первой и второй линий.



**Рисунок 6.** Беспрогрессивная выживаемость больных хроническим миелолейкозом при третьей линии терапии ИТК в зависимости от продолжительности предшествующей терапии первой и второй линий.

**Выводы.** Несмотря на то, что этиология ХМЛ до настоящего времени не выяснена, патогенез заболевания достаточно хорошо расшифрован, что позволило создать высокоточный метод лечения заболевания, избирательно воздействующий на опухолевый клон. Внедрение нового класса препаратов — тар-

гетной терапии, направленных на устранение молекулярно-генетических основ патогенеза, коренным образом изменило прогноз, превратив ХМЛ из фатальной опухоли крови в хроническое заболевание, не ограничивающее продолжительность жизни у большинства больных.

Исходя из собственного опыта таргетной терапии можно заключить, что лечение больных хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназ может приводить к успешному подавлению опухоли и предотвращению прогрессирования у большинства пациентов. При неэффективности или непереносимости иматиниба терапия ингибиторами тирозинкиназ второй и даже третьей линии может быть эффективной у значительной части больных. Одним из важнейших факторов предотвраще-

ния развития устойчивости опухоли является раннее переключение на следующие линии лечения при наличии признаков резистентности и/или непереносимости.

Благодаря стремительным прорывным успехам в области фундаментальной и прикладной гематологии хронический миелолейкоз в настоящее время превращается из тяжелого, фатального опухолевого заболевания в обратимый, хорошо поддающийся правильному терапевтическому воздействию процесс.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С., Рукавицын О. А. Хронический миелолейкоз.— СПб.: СпецЛит, 1998.— 464 с.
2. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Миелопролиферативные новообразования — М.: Littera, 2016.— 304 с.
3. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene / D. G. Ben-Neriah, A. M. Mes-Masson, O. N. Witte et al. // Science.— 1986.— Vol. 233, № 4760.— P. 212–214.
4. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia / M. Talpaz, K. B. McCredie, G. M. Mavligit et al. // Blood.— 1983.— Vol. 62, № 3.— P. 689–692.
5. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells / B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger et al. // Nat Med.— 1996.— Vol. 2, № 5.— P. 561–566.
6. Long Term Follow up of Patients with CML in Chronic Phase Treated with First-Line Imatinib Suggests That Earlier Achievement of a Major Molecular Response Leads to Greater Stability of Response / S. Branford, R. Lawrence, A. Grigg et al. // Blood.— 2008.— Vol. 112, № 11.— P. 2113.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза / А. Г. Туркина, А. Ю. Зарицкий, В. А. Шуваев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.— 2017.— Т. 10, № 3.— С. 4294–316.
8. Иматиниб (Imatinib): инструкция, применение и формула. Регистр лекарственных средств России.— 2014.— [Электронный ресурс]. Дата обновления 18.05.2014 г.— URL: [www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3041.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3041.htm) (дата обращения 15.04.2015 г.).
9. Drug evaluation: Nilotinib — a novel Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelocytic leukemia and beyond / E. Jabbour, J. Cortes, F. Giles et al. // IDrugs.— 2007.— Vol. 10, № 7.— P. 468–479.
10. Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants / S. Redaelli, R. Piazza, R. Rostagno et al. // Journal of Clinical Oncology.— 2009.— Vol. 27, № 3.— P. 469–471.
11. Тасигна® (Tasigna). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. Регистр лекарственных средств России.— 2014.— [Электронный ресурс].— URL: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_39736.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_39736.htm) (дата обращения 15.04.2015 г.).
12. Спрайсел® (Sprycel®) Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. Регистр лекарственных средств России.— 2015.— [Электронный ресурс].— URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_38851.htm#pokazaniya-preparata-spraysel](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_38851.htm#pokazaniya-preparata-spraysel) (дата обращения 01.01.2015 г.).
13. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT) / F. E. Nicolini, A. Turkina, Z.-X. Shen et al. // Cancer.— 2012.— Vol. 118, № 1.— P. 118–126.
14. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study / N. P. Shah, F. Guilhot, J. Cortes et al. // Blood.— 2014.— Vol. 123, № 15.— P. 2317–2324.

Очирова О. Е., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б.

Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Россия

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

*Ochirova O. E., Alekseeva A. N., Zhalsanova E. B.*

*Republican Clinical Hospital N. A. Semashko, Ulan-Ude City, Buryatia Republic, Russia*

**EFFICIENCY OF LONG TARGETED THERAPY OF PAROXYSMAL NIGHT HEMOGLOBINURIA IN REAL CLINICAL PRACTICE**

**Резюме.** Современным патогенетическим методом лечения внутрисосудистого гемолиза при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) является использование препарата экулизумаб, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против С5 компонента системы комплемента. Представлен анализ 5 клинических случаев пациентов с ПНГ, длительно получавших терапию экулизумабом в нашей клинике за период 2012–2017 гг. Экулизумаб показал высокую эффективность в таргетном контроле гемолиза при длительном применении у пациентов с ПНГ в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** внутрисосудистый гемолиз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб.

**Введение.** Пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) относят к заболеваниям с неконтролируемой активацией системы комплемента, которое сопровождается хроническим внутрисосудистым гемолизом, синдромами костномозговой недостаточности, приводит к системным угрожающим жизни осложнениям, прежде всего, патологии почек и тромбозам [1, 2]. Заболевание ПНГ известно гематологам давно, но длительное время лечение ПНГ оставалось симптоматическим — применялись заместительные гемотрансфузии, рутинная антикоагулянтная терапия и ГКС, витаминные препараты В12 и фолиевой кислоты, железа, а уровень развития науки не позволял своевременно диагностировать это заболевание — каждый 3-й пациент с ПНГ умирал в первые 5 лет болезни от осложнений [2,3]. Сегодня, благодаря методу проточной цитометрии, мы быстро и эффективно диа-

**Summary.** The modern pathogenetic method of treatment of intravascular hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is the use of eculizumab, which is a humanized monoclonal antibody against the C5 component of the complement system. The analysis of 5 clinical cases of patients with PNH who received long-term therapy with eculizumab in our clinic for the period 2012–2017 is presented. Eculizumab showed high efficacy in the long-term targeted control of hemolysis in patients with PNH in the real clinical practice.

**Key words:** intravascular hemolysis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab.

гностируем клон патологических клеток при ПНГ, а также успешно осуществляем таргетный контроль внутрисосудистого гемолиза, подавляя активацию компонентов терминального комплекса системы комплемента с помощью моноклонального антитела против компонента комплемента С5 — препарата экулизумаб [2–4]. В большинстве случаев ПНГ — это хроническое заболевание, требующее длительной терапии, а по данным международных и отечественных экспертов, каждый 2-й пациент с ПНГ имеет сопутствующую недостаточность костного мозга в виде апластической анемии (АА), поэтому ПНГ представляет большой клинический интерес для гематологов с точки зрения эффективности длительной таргетной терапии экулизумабом, как при классической гемолитической форме ПНГ, так и в сочетании с АА [1,4].

**Цель работы.** Оценка эффективности таргетного контроля гемолиза при ПНГ при дли-

тельном применении экулизумаба у пациентов с ПНГ в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Мы провели анализ 5 клинических случаев пациентов с ПНГ, длительно получавших терапию экулизумабом в нашей клинике за период 2012–2017 гг. Это 3 женщины и 2 мужчин в возрасте от 28 до 38 лет. 2 пациента имеют диагноз классической гемолитической ПНГ, а 3 пациента — АА/ПНГ. Длительность терапии экулизумабом составила у 4 пациентов — от 4 до 4,5 лет, у 1 пациента — 1 год. Мы проанализировали клинические и лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза при ПНГ, клон ПНГ, осложнения за период болезни, эффективность поддерживающего лечения до назначения таргетной терапии и длительную эффективность экулизумаба.

**Результаты и обсуждение.** На момент диагностики ПНГ зафиксированы жалобы на выраженную слабость и утомляемость, гемоглобинурию, головные боли, абдоминальный болевой синдром, дисфагию, снижение зрения, а также тромботические осложнения в виде ТЭЛА, тромбоза вен нижних конечностей, осложнения в виде острого и хронического повреждения почек (ОПП и ХПП). У всех пациентов обнаружен высокий клон ПНГ: на гранулоцитах 90–98 %, на моноцитах 88–98 %, на эритроцитах 17–97 %. ЛДГ является индикатором гемолиза, поэтому этот показатель наиболее значим при ПНГ: выявлено превышение допустимой лабораторной нормы от 2,5 раз до 25 норм (более 8800 ед/л). По показателям крови обнаруживалось снижение количества эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов различной степени выраженности у всех пациентов. Все пациенты регулярно госпитализировались с ухудшением самочувствия, не смотря на то, что получали симптоматическую терапию: сохранялась зависимость от трансфузий препаратов крови, ГКС, витаминотерапия, антикоагулянтная терапия. Три пациента с диагнозом АА/ПНГ также получали иммуносупрессивную поддерживающую терапию с неполным эффектом, двум из них была выполнена спленэктомия. В разные периоды времени все пациенты получили назначение экулизумаба с целью контроля хронического внутрисосудистого гемолиза при ПНГ по схеме, одобренной в РФ. На фоне таргетной терапии произошли быстрые и выраженные изменения самочувствия и клинико-лабораторных показателей у всех 5 пациентов. На сегодня 4

пациента продолжают терапию экулизумабом (2 пациента с классической гемолитической формой ПНГ и 2 пациента с АА/ПНГ (дополнительно получают иммуносупрессивную терапию): жалобы отсутствуют, зависимости от гемотрансфузий нет, ЛДГ — согласно лабораторной норме, социально активны, один из пациентов с АА/ПНГ готовится к ТКМ. 5-й пациент, который ранее получал экулизумаб с хорошим эффектом и страдал АА/ПНГ, получил успешную трансплантацию аллогенных неродственных ГСК по причине неэффективности предшествующей иммуносупрессивной терапии: жалоб нет, клон ПНГ не обнаружен, показатели крови соответствуют лабораторной норме, экулизумаб был отменён. Мы обнаружили, что у пациентов случались эпизоды возвращения симптомов гемолиза при пропуске инфузии экулизумаба в 4–5 недель. Данный пропуск не был связан с нарушением комплаенса или предписанного врачом режима лечения. Согласно результатам исследований и имеющимся клиническим данным, прекращение или перерывы в лечении ПНГ ингибиторами комплемента приводят к рецидиву клинических проявлений заболевания вследствие его естественного течения, неконтролируемому гемолизу, и подвергают пациента крайне высокому риску развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, кризовых состояний и тромбообразований, почечной недостаточности и углублению анемии. Проведя анализ 5 клинических историй, мы убедились, что длительный, почти 5-летний, опыт применения таргетной терапии ПНГ, как классической гемолитической формы, так и АА/ПНГ, был эффективным, безопасным и позволил пациентам вернуться к привычному образу жизни, а случай успешной трансплантации ГСК при АА/ПНГ на фоне длительного таргетного контроля внутрисосудистого гемолиза экулизумабом позволил уберечь пациента от возможных осложнений ПНГ и предоставил время для поиска донора и подготовки к трансплантации с целью успешного лечения АА.

**Заключение.** Экулизумаб показал высокую эффективность и благоприятный профиль переносимости в контроле внутрисосудистого гемолиза при ПНГ в условиях реальной клинической практики гематолога и убедил в улучшении качества жизни больных ПНГ. Соблюдение правил применения экулизумаба исключительно важно для поддержания длительной эффективной терапии.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Кулагин А. Д., Климова О. У., Добронравов А. В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Клиническая онкогематология. — 2017. — № 3. — С. 333–341.
2. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Национальное гематологическое общество. Клиническая онкогематология. — 2014. — № 2. — С. 20–28.
3. Hillmen P., Hall C., Marsh J. C. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // N Engl J Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1253–1258.
4. Kelly R., Young N., Antonioli E. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival // Blood. — 2011. — Vol. 117. — P. 6786–6792.

**Цветкова Т. Г., Тишко А. Н.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия*

**ЛАБОРАТОРНЫЙ ФЕНОМЕН ЭДТА-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ**

**Tsvetkova T. G., Tishko A. N.**

*The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint-Petersburg, Russia*

**THE LABORATORY PHENOMENON OF EDTA-INDUCED PLATELET AGGREGATION**

**Резюме.** Феномен ЭДТА-индуцированной агрегации тромбоцитов встречается крайне редко и требует особого внимания для исключения истинной тромбоцитопении. Проведено обследование 22836 пациентов, впервые обратившихся в ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России. Используются методы проточной цитометрии на гематологическом анализаторе Beckman Coulter LH750 и световой микроскопии образцов с  $K_2$ ЭДТА и цитратом Na. Установлена встречаемость ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении, которая составила 0,13 %. По данным цитометрии установлены основные признаки данного феномена, такие как указание прибора на ложный лейкоцитоз, наличие агрегации тромбоцитов в мазках крови при микроскопии, нарастание тромбоцитопении при хранении пробы с течением времени, выявлено отсутствие влияния температуры окружающей среды на нарастание количества тромбоцитарных агрегатов. Даны рекомендации при первичном выявлении у пациента тромбоцитопении исследовать две пробы: с  $K_2$ ЭДТА и цитратом Na. Также в статье приведен обзор литературы, который показывает актуальность вопроса и интерес специалистов разных стран к данной проблеме, который сохраняется уже на протяжении 40 лет.

**Ключевые слова:** ЭДТА-индуцированная псевдотромбоцитопения, цитрат Na, ложный лейкоцитоз.

**Введение.** Вакутейнеры с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой) повсеместно используются в гематологических исследованиях. Феномен ЭДТА-индуцированной агрегации тромбоцитов встречается в работе практикующего врача редко и выявляется в 0,07–0,2 % случаев [1]. Такая частота встречаемости при-

**Abstract.** The phenomenon of EDTA-induced platelet aggregation is extremely rare and requires special attention for true thrombocytopenia. A survey of 22836 patients, who first applied to our hospital. Methods of flow cytometry on the Beckman Coulter LH750 hematological analyzer and light microscopy of the samples with  $K_2$ EDTA and sodium citrate were used. The incidence of EDTA-dependent pseudotrombocytopenia was found to be 0.13 %. According to cytometry data, the main signs of this phenomenon are established, such as the indication of a device for false leukocytosis, the presence of platelet aggregation in blood smears during microscopy, the increase of thrombocytopenia during storage of the sample over time, revealed the absence of influence of ambient temperature on the increase in the number of platelet aggregates. Recommendations are given for the initial detection of thrombocytopenia in a patient to examine two samples: with  $K_2$ EDTA and sodium citrate. Also there is a review of literature that shows the relevance of the issue and the interest of specialists from different countries to this problem, which has been already preserved for 40 years.

**Keywords:** EDTA-induced pseudotrombocytopenia, sodium citrate, false leukocytosis.

водит к недостаточной информированности врачей и к принятию тактически неверных решений. Обнаружение у пациента низких или критически низких цифр содержания тромбоцитов в периферической крови может быть интерпретировано как истинная тромбоцитопения, что обязательно потребует допол-

нительного обследования и связанных с этим временных, экономических и эмоциональных затрат. В некоторых случаях возможна постановка неверного диагноза с началом агрессивной терапии, а несвоевременное определение причины снижения тромбоцитов на этапе предоперационной подготовки может нести тяжелые последствия для пациентов с urgentной патологией. Коварство ЭДТА-ассоциированной агрегации тромбоцитов также связано с нарастанием псевдотромбоцитопении пропорционально времени взятия и хранения образца крови, что делает практически невозможным динамическое наблюдение за показателями тромбоцитов. Таким образом, редкость явления несколько не уменьшает его значимости для конкретного пациента и требует особого внимания, как от врачей-клиницистов, так и от врачей лабораторной службы.

**Материалы и методы.** В интервале с 2014 по 2017 год было обследовано 22836 пациентов, первично обратившихся в ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России. При выявлении тромбоцитопении клинический анализ крови проводился в образцах, взятых одновременно в два вакутейнера: с  $K_2$ ЭДТА и цитратом Na. Все образцы были проверены на гематологическом анализаторе Beckman Coulter LH750, также во всех случаях проводилась микроскопия мазков крови.

**Результаты.** В результате проведенного исследования был выявлен 31 случай ЭДТА-зависимой агрегации тромбоцитов, что составило 0,13 % от общего числа проб. Группу составили 14 мужчин (45 %) в возрасте от 22 до 81 года и 17 женщин (55 %) в возрасте от 24 до 80 лет. Взаимосвязи появления ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении с полом или возрастом обнаружено не было. Также феномен проявлялся у пациентов вне зависимости от диагноза. При исследовании образцов крови в пробирках с ЭДТА на гематологическом анализаторе отметка об агрегации тромбоцитов всегда сопровождалась указанием на ложный лейкоцитоз, числовое выражение которого находилось в обратной зависимости от степени тромбоцитопении. При микроскопии мазков всегда отмечалось наличие тромбоцитарных агрегатов, сопоставимых по размеру с размером лейкоцитов. Было отмечено нарастание тромбоцитопении при хранении пробы с течением времени. При прицельном анализе одной пробы было показано, что агрегаты появлялись по мере снижения температуры образца до ком-

натной, а при помещении исследуемого образца в условия + 5°C в течение 30 минут обнаруживалась выраженная агрегация тромбоцитов и максимальная цифра ложного лейкоцитоза. Помещение образца крови в термостат (+ 37°C) не приводило к диссоциации тромбоцитарных агрегатов. Факт наличия именно ЭДТА-ассоциированной агрегации был подтвержден отсутствием агрегатов в пробах с цитратом Na у этих же пациентов.

**Обсуждение.** Явление ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении широко описано в литературе. Первое ее упоминание относится к 1978 году [2]. В 1982 году были опубликованы работы по поиску антител, предположительно являвшихся непосредственной причиной агрегации тромбоцитов в присутствии ЭДТА. Было отмечено, что агрегация тромбоцитов в ЭДТА-стабилизированной пробе максимально проявлялась при температуре от 0 до +4 °C [3]. В 1986 году японскими учеными было предложено использовать  $MgSO_4$  в качестве антикоагулянта для корректного определения количества тромбоцитов у пациентов с феноменом ЭДТА-индуцированной агрегации тромбоцитов [4]. Тогда же было высказано предположение, что так называемый клеточный сателлизм, слипание тромбоцитов с лейкоцитами *in vitro*, также встречается в пробах с ЭДТА-консервантом [5], а агрегаты тромбоцитов из-за схожести в размере могут распознаваться гематологическим анализатором как лейкоциты, что приводит к появлению ложного лейкоцитоза [6]. Было предложено использовать цитрат натрия в качестве альтернативного антикоагулянта при ЭДТА-индуцированной агрегации тромбоцитов [7]. В наших наблюдениях указание на ложный лейкоцитоз встречалось в 100 % случаев, а явление клеточного сателлизма было отмечено при микроскопическом исследовании только в одной пробе с ЭДТА, который действительно не отмечался в образце с цитратом натрия.

В последующих работах была отмечена быстрая диссоциация агглютинированных тромбоцитов после добавления канамицина (20 мг) в 1 мл ЭДТА-антикоагулированной крови [8]. Нами была проведена попытка применения канамицина для диссоциации агрегатов в исследованных пробах, но положительных результатов получено не было.

Также в отдельных исследованиях обнаружено, что антитела, присутствовавшие у пациентов с феноменом ЭДТА-зависимой агрегации, направлены против мембранного антигена GP78, участвующего в агрегации тромбоцитов вместе с гликопротеиновым комплексом IIb/

IIIa [9]. Агглютинирующими антителами были признаны IgA — в 40 % случаев, IgG — в 30 % наблюдений и IgM — у 10 % пациентов. Полученные данные позволили сделать вывод, что ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения вызвана агглютинирующими антителами, которые распознают цитоадгезивные рецепторы на тромбоците GPIIb — IIIa [10].

В 2012 году группой исследователей [11] было решено, что анализ образцов крови, содержащих цитрат натрия, взятых для определения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), является приоритетным методом в определении точного числа тромбоцитов.

Тогда же, в 2012 году, Lippi G., Plebani M. [12] было предложено пять основных критериев ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении:

- низкое количество тромбоцитов (обычно  $<100 \times 10^9/\text{л}$ );
- возникновение тромбоцитопении в образцах с ЭДТА при комнатной температуре без подтверждения в пробах, собранных с другими антикоагулянтами, и/или нагретых до температуры  $\sim +37^\circ\text{C}$ ;
- снижение количества тромбоцитов в пробе с ЭДТА при хранении;
- выявление агрегатов тромбоцитов в ЭДТА-стабилизированных образцах при помощи показателей анализаторов или при помощи микроскопии;
- отсутствие клинических признаков или симптомов тромбоцитопении.

Этими же исследователями предложено несколько способов предупреждения ЭДТА-зависимой агрегации тромбоцитов, таких как нагревание образца до  $37^\circ\text{C}$ , добавление веществ или специальных антикоагулянтов (буферный цитрат натрия, гепарин, оксалат аммония,  $\beta$ -гидроксиэтилтеофиллин, фторид натрия, СРТ (тринатрийцитрат, пиридоксальный 5'-фосфат и трис), антиагреганты, азид калия, амикацин, канамицин или другие аминогликозиды, замещение кальция одновременным добавлением хлорида кальция/гепарина). Было подтверждено, что наиболее подходящим для пациентов с ЭДТА-ассоциированной агрегацией тромбоцитов является анализ образцов крови с использованием цитрата натрия, СРТ или хлорида кальция/гепарина в качестве добавок, а также сохранение образцов крови при  $+37^\circ\text{C}$  до момента определения количества тромбоцитов.

В 2014 году Nagler M. и соавт. отметили, что ЭДТА-псевдотромбоцитопения может легко диагностироваться даже врачами общей прак-

тики без какого-либо опыта в лабораторных гематологических исследованиях. Был представлен первый отчет, иллюстрирующий типичные схемы гистограмм гематологического анализатора распределения тромбоцитов (PLT) и лейкоцитов (WBC) на примере клинического случая 37-летней пациентки с подозрением на острый лейкоз. Исследование образца крови с ЭДТА выявило атипичные лимфоциты и изолированную тромбоцитопению вместе с типичными образцами гистограмм лейкоцитов и тромбоцитов: зубчатую кривую гистограммы тромбоцитов и особый пик на левой стороне гистограммы лейкоцитов. ЭДТА-псевдотромбоцитопения была подтверждена нормальным количеством тромбоцитов при исследовании крови с цитратом натрия [13].

В 2015 году было проведено ретроспективное исследование случай-контроль на основе базы данных Больницы Университета Токио. Авторами проанализированы 104 пациента с диагнозом ЭДТА-псевдотромбоцитопении в период с 2009 по 2012 год. Изучалась частота осложнений и течение болезни. Прогноз оценивали с использованием многовариантного регрессионного анализа Кокса, учитывающего возраст, пол, наличие аутоиммунных заболеваний, заболеваний печени и злокачественных опухолей. У пациентов с ЭДТА-ассоциированной агрегацией тромбоцитов была более высокая частота злокачественных опухолей и более низкая частота гипертонии и диабета, чем в контрольной группе. После корректировки фоновых факторов прогноз пациентов с ЭДТА-псевдотромбоцитопенией был значительно хуже, чем у пациентов контрольной группы, так как они имели более высокую смертность [14].

В 2017 году Shi X. и соавт. опубликовали случай ЭДТА-индуцированной агрегации тромбоцитов у 68-летнего пациента с послеоперационным сепсисом, у которого в послеоперационном периоде развилась выраженная тромбоцитопения. Примечательно было то, что феномен ЭДТА-псевдотромбоцитопении исчез, когда пациент был успешно пролечен. Было сделано заключение, что низкое количество тромбоцитов у послеоперационных больных с сепсисом можно рассматривать как возможное проявление ЭДТА-псевдотромбоцитопении [15], хотя в этой группе тромбоцитопения может наблюдаться по клиническим причинам, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Также в 2017 году Titou H. и соавт. отметили, что микроскопическое

исследование мазков периферической крови имеет ключевое значение для подтверждения правильного диагноза и позволяет дифференцировать артефакт ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении и гепарин-индуцированную тромбоцитопению [16].

Таким образом, в течение почти 40 лет феномен ЭДТА-зависимой агрегации тромбоцитов периодически становится объектом пристального изучения, оставляя актуальными вопросы быстрой и своевременной диагностики, прогностического значения феномена ЭДТА-ассо-

циированной агрегации тромбоцитов, а также некоторые вопросы патофизиологии самого процесса. Поскольку ЭДТА-псевдотромбоцитопения — это лабораторный феномен, на аналитическом этапе лабораторных исследований необходим алгоритм его быстрого обнаружения и определение истинного количества тромбоцитов, который заключается в использованном нами методе выполнения клинического анализа крови на гематологическом анализаторе одновременно из двух проб — с  $K_2$ ЭДТА и цитратом натрия.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jianhua Lin, Yaoling Luo, Shaoyu Yao et al. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2015. Vol. 29. P. 419–426.
2. Murai Y, Shirakura T, Matzuda T et al. A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia—study on antiplatelet factor present in patient's plasma // *Japanese. Rinsho Ketsueki*. 1978. Apr; 19 (4). P. 361–6.
3. Pegels JG, Bruynes EC, Engelfriet CP et al. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate // *Blood*. 1982. Jan; 59(1). P. 157–61.
4. Nakamoto K, Sugibayashi S, Takahashi A et al. Platelet count in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia—application of  $MgSO_4$  as an anticoagulant. // *Japanese. Rinsho Byori*. 1986. Feb; 34 (2). P. 167–73.
5. Reusser P, Osterwalder B, Speck B. EDTA-dependent pseudothrombopenia. // *German Schweiz Med Wochenschr*. 1986 Nov 8. 116 (45). P. 1566–9.
6. Mancini S, d'Onofrio G, Zini G et al. Pseudothrombocytopenia and pseudoleukocytosis. Study of 17 cases of EDTA-dependent platelet agglutination // *Italian Recenti Prog Med*. 1986. Dec; 77 (12). P. 573–9.
7. Maślanka K, Meloch R, Mularczyk M et al. Pseudothrombocytopenia // *Polish Acta Haematol Pol*. 1991. 22 (1). P. 160–4.
8. Sakurai S, Orita T, Ohkubo A et al. Effects of antibiotics on the dissociation of platelet adherence in pseudothrombocytopenia. // *Japanese. Rinsho Byori*. 1992. Dec; 40 (12). P. 1275–80.
9. De Caterina M, Fratellanza G, Grimaldi E et al. Evidence of a cold immunoglobulin M autoantibody against 78-kD platelet glycoprotein in a case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia // *J Clin Pathol*. 1993. Feb; 99 (2). P. 163–7.
10. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet  $gpIIB-III A$  // *J Clin Pathol*. 1994. Jul; 47(7). P. 625–30.
11. Ozcelik F, Arslan E, Serdar MA et al. A useful method for the detection of ethylenediaminetetraacetic acid- and cold agglutinin-dependent pseudothrombocytopenia // *J Med Sci*. 2012. Nov; 344(5). P. 357–62.
12. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact // *Clin Chem Lab Med*. 2012. Aug; 50(8). P. 1281–5.
13. Nagler M, Keller P, Siegrist D et al. A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: simple recognition of an underdiagnosed and misleading phenomenon // *BMC Clin Pathol*. 2014. May 1. P. 14–19.
14. Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Sato H et al. Poorer prognosis with ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center case-control study // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Apr; 94(15): e674. doi: 10.1097/MD.0000000000000674.
15. Shi X, Lin Z, He L et al. Transient appearance of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a postoperative patient with sepsis: A case report // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Mar; 96(11): e6330. doi: 10.1097/MD.00000000000006330.
16. Titou H, Jalal Y, Boui M. A non-EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: about a case // *Pan Afr Med J*. 2017. Feb 22;26:88. doi: 10.11604/pamj.2017.26.88.11097. eCollection 2017.

**Богданов А. Н.<sup>1,2</sup>, Щербак С. Г.<sup>1,2</sup>, Павлович Д.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург

## **АНЕМИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ**

**Bogdanov A. N.<sup>1,2</sup>, Sherbak S. G.<sup>1,2</sup>, Pavlovich D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University,

<sup>2</sup> SBH «City hospital #40», Saint-Petersburg

## **ANEMIAS IN GERIATRIC PATIENTS: HISTORY AND MODERN INFORMATION (REVIEW)**

**Резюме.** В обзоре рассматриваются краткая история анемий, современные представления о частоте, этиологии, патогенезе, принципах диагностики и лечения различных анемий (железодефицитной, анемии хронических заболеваний, мегалобластных, гемолитических, неясного генеза) у гериатрических пациентов.

**Ключевые слова.** Анемии, история, частота, этиология, патогенез, диагностика, лечение, гериатрические пациенты.

Диагноз анемии (под термином «хлороз») появился во второй половине XVI века, однако при изучении скелетов людей, которые жили 4000 лет тому назад в Юго-Восточной Азии, были выявлены изменения костей, характерные для талассемии [1].

В 1554 году немецкий врач Иоханнес Ланге описал «болезнь девственниц» («de morbo virgineo»), которая проявлялась бледностью кожи, сердцебиениями, одышкой, отвращением к мясной пище. В связи с бледно-зеленоватой окраской кожи при этой болезни в 1615 году французский клиницист Жан Варандаль предложил термин «хлороз». В 1680 году английский врач Томас Сиденгам успешно применял при хлорозе железистую минеральную воду, однако считал заболевание вариантом истерии [2]. В 1713 году французские ученые Николя Лемери и Этьен Франсуа Жоффруа обнаружили взаимосвязь хлороза с дефицитом железа, подтвердив правильность эмпирического лечения хлороза, предложенного Сиденгамом.

В начале 1830-х годов было установлено, что при хлорозе уменьшено количество эритроцитов, предложен эффективный препарат, содержащий сульфат железа (пилюли Блауда), однако хлороз по-прежнему расценивали как истерию. Во второй половине XIX века хлороз стали диагностировать чаще, что связано

**Abstract.** Short history of anemias, modern information about frequency, etiology, pathogenesis, principles of diagnostic and treatment of different anemias (iron deficiency, chronic diseases, megaloblastic, hemolytic, unexplained anemia) in geriatric patients are presented in this review.

**Key words.** Anemias, history, frequency, etiology, pathogenesis, diagnostic, treatment, geriatric patients.

с выявлением анемии при туберкулезе, язве и других заболеваниях. Выделяли истинный и ложный (вторичный) хлороз, но обе формы считали нервным заболеванием, характерным для женщин, а анемию — частью этой патологии [3; 4]. Современные представления о железодефицитной анемии сложились лишь в 1930–1940-х годах [5].

В 1849 году английский врач Томас Аддисон описал новую форму малокровия, названную идиопатической анемией. В 1874 году швейцарский клиницист Антон Бирмер в связи с фатальным течением заболевания, которое неизбежно приводило к летальному исходу через 1–2 года, предложил термин «пернициозная», т.е. злокачественная анемия [6]. В 1928 г. американский врач Вильям Кастл доказал роль патологии желудка в развитии этого заболевания и сделал вывод о том, что для предупреждения анемии необходимо наличие в желудочно-кишечном тракте двух факторов, один из которых поступает с пищей (внешний), второй находится в желудочном соке (внутренний). Лечение пернициозной анемии различными методами (препараты железа, мышьяка и др.) было безуспешным до середины 1920-х гг., когда американские врачи Джордж Майнот и Уильям Мерфи стали с большим успехом использовать для лечения анемии печеночную диету, за что

в 1934 году были удостоены Нобелевской премии по медицине.

В 1888 году немецкий патолог Пауль Эрлих описал пациентку, у которой при жизни отмечалась тяжелая анемия, кровоточивость, лихорадка, а при аутопсии выявлено резкое снижение клеточности костного мозга [7]. Вскоре заболевание получило название «апластическая анемия».

Наследственный микросфероцитоз независимо друг от друга описали немецкий врач Оскар Минковский в 1900 году и французский врач Антуан Шоффар в 1907 году, поэтому термин «болезнь Минковского-Шоффара» является синонимом наследственного микросфероцитоза [8].

На рубеже 20 и 21 веков было установлено, что анемии являются наиболее частой формой патологии человека. Исследование ВОЗ, включившее более 800 миллионов человек почти в 200 странах, показало, что анемический синдром имеется у 24,8 % популяции [9]. В настоящее время эксперты ВОЗ считают, что анемиями страдает каждый третий житель Земли, особенно в странах «третьего мира» [10]. Чаще всего анемии выявляются у детей дошкольного возраста, фертильных женщин и пациентов пожилого и старческого возраста [9; 10; 11].

Наряду с увеличением численности населения растет и количество людей пожилого возраста. В настоящее время в мире проживает около 500 миллионов человек старше 60 лет (7 % популяции), к 2030 году их количество превысит 1 миллиард (12 % населения), к 2050 году — 2 миллиарда [11].

Основными причинами анемического синдрома у гериатрических пациентов являются алиментарный дефицит железа, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты (1/3 случаев), анемии хронических заболеваний и патология почек (1/3 больных), у 1/3 пациентов генез анемии остается неясным. При исключении гемобластозов количество пожилых больных анемиями неясного генеза составляет около 25 % [11].

При анемии у пожилых лиц достоверно чаще встречаются хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, патология суставов и депрессия [12]. У 90 % пожилых пациентов выявляется анемия легкой степени, однако это приводит к ухудшению течения сопутствующих заболеваний, снижению качества жизни, повышению частоты

госпитализаций и риска летального исхода [13]. Большое значение анемия имеет в развитии **у гериатрических пациентов** синдрома «frailty» (уязвимости, немощи), включающего генерализованную слабость, снижение массы тела, **саркопению**, нарушение мобильности и потерю равновесия с повышенной частотой падений [14].

Причины высокой частоты анемий у гериатрических пациентов разнообразны. Старение организма сопровождается накоплением повреждений ДНК, укорочением теломер, изменениями экспрессии генов и/или фенотипа клеток, что приводит к нарушениям функции стволовых кроветворных клеток, увеличению частоты цитопений и риска развития миелодиспластического синдрома [15]. С возрастом и развитием соматических заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, старческая почка) снижаются ответ эритроидных клеток на эритропоэтин, при снижении клубочковой фильтрации — и концентрация эритропоэтина [16]. Развитию анемии в старших возрастных группах способствуют также нарушения гормональной регуляции, пищевой дефицит железа вследствие малабсорбции, нарушения гормональной регуляции (снижение андрогенов, гипотиреоз) и ожирение, в развитых странах — полипрагмазия и алкоголь [17; 18].

**Железодефицитные анемии** (ЖДА) у гериатрических пациентов встречаются в 15–20 % случаев, что значительно реже, чем в более молодом возрасте [4]. Сидеропенический синдром для больных старших возрастных групп нехарактерен, чаще ЖДА манифестирует общей слабостью, сердечной недостаточностью и когнитивными нарушениями [19].

В анализе крови выявляется микроцитарная, реже — нормоцитарная анемия (при коротком анамнезе или сочетании ЖДА с  $B_{12}$  дефицитной анемией), гипохромия и микроцитоз эритроцитов. При постгеморрагическом характере анемии часто имеются умеренный ретикулоцитоз и тромбоцитоз.

Для диагностики ЖДА и дифференциальной диагностики с анемией хронических заболеваний (АХВЗ) необходима комплексная оценка всех параметров феррокинетики. Концентрация сывороточного железа при ЖДА снижена, но это возможно и при АХВЗ. Содержание ферритина четко коррелирует с запасами железа в организме, однако ферритин — белок острой фазы воспаления, что делает сложной интерпретацию

этого показателя при сочетании ЖДА и АХВЗ. Снижение насыщения трансферрина ниже 20 % характерно для ЖДА, но этот показатель имеет ценность только при сопоставлении с другими параметрами феррокинетики [20; 21]. Растворимый рецептор трансферрина отражает дефицит железа и активность эритропоэза. Увеличение его концентрации характерно для ЖДА и не встречается при АХВЗ. Для оценки содержания железа, дифференциальной диагностики анемий и мониторинга феррокинетики в последнее время рекомендуется ферритиновый индекс — соотношение количества растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму количества ферритина [20]. Гипоферритинемия и снижение сатурации трансферрина типично для ЖДА; при сочетании ЖДА с АХВЗ концентрация ферритина в норме или умеренно повышена, ферритиновый индекс > 2; при повышении ферритина, нормальном уровне трансферриновых рецепторов и ферритиновом индексе < 1 диагностируется АХВЗ [20]. Таким образом, основными параметрами для диагностики ЖДА и дифференциальной диагностики с АХВЗ являются ферритин, растворимый рецептор трансферрина и ферритиновый индекс.

При использовании современных методов изучения феррокинетики оказалось, что «изолированные» ЖДА и АХВЗ у пожилых пациентов встречаются гораздо реже, чем сочетание этих форм анемии [21].

Основной причиной ЖДА у пожилых больных являются оккультные кровопотери из желудочно-кишечного тракта вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний (язвенная болезнь, геморрой, сосудистые мальформации, дивертикулез, болезнь Крона) и приема медикаментов (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты).

При кровопотере в кишечнике в 2–3 раза увеличивается абсорбция железа, однако ежедневная потеря более 5–10 мл крови (что не сопровождается изменениями окраски кала), приводит к постепенному развитию анемии [5]. Для верификации источника кровопотери показано проведение эндоскопических исследований (фиброгастроскопия, фиброколоноскопия), однако у 1/3 пациентов причину кровопотери установить не удается. Для выявления причины ЖДА у гериатрических пациентов, прежде всего при подозрении на болезнь Крона, используют капсульную эндовидеоскопию [22]. Нередко ЖДА развивается при снижении посту-

пления железа вследствие дефицита питания и малабсорбции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и после хирургических вмешательств на желудке и кишечнике [23].

Методом выбора при лечении ЖДА являются препараты железа для приема внутрь в дозе 3 мг/кг в сутки. При отсутствии продолжающейся кровопотери нормальная концентрация гемоглобина достигается через 8–12 недель [5; 17; 24]. После нормализации уровня гемоглобина проводят поддерживающую терапию. При рецидиве ЖДА курс лечения препаратами железа может быть проведен повторно (если невозможно хирургическое устранение источника кровопотери).

При необходимости быстрого восполнения дефицита железа, противопоказаниях к пероральным препаратам (энтерит, операции на желудочно-кишечном тракте) или отсутствии их эффекта показано назначение современных препаратов железа внутривенно (венофер, космофер, феринжент, монофер). Вопрос о трансфузиях эритроцитарной массы решается индивидуально при оценке выраженности гипоксии и риска развития или увеличения левожелудочковой недостаточности [24].

**Анемии хронических заболеваний (АХВЗ)** возникают на фоне воспалительных, опухолевых заболеваний, патологии почек. Патогенез АХВЗ сложен и обусловлен воздействием медиаторов воспаления на продукцию эритропоэтина (ЭПО) и мобилизацию запасов железа из депо [25; 26]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 у пациентов с хроническими заболеваниями, ингибирует продукцию ЭПО и уменьшает чувствительность эритроидных клеток к ЭПО. Это один из ведущих элементов патогенеза АХВЗ, что актуально для пациентов старших возрастных групп, которые в большей степени реагируют на гипоксию почек [27]. Нарушение мобилизации железа из депо — второй фактор, имеющий значение в развитии АХВЗ. Нарушения метаболизма железа обусловлены увеличением содержания гепсидина — пептидного гормона, который продуцируется в печени и является главным регулятором обмена железа в организме [25; 28; 29]. Повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6, коррелирует с повышением уровня гепсидина и снижением содержания гемоглобина у пациентов пожилого и старче-

ского возраста [27]. Интерлейкин-6 считают «геронтологическим цитокином» и главной причиной анемического синдрома при АХВЗ, заболеваниях почек и солидных опухолях [30].

Лечение АХВЗ направлено, прежде всего, на причину развития анемического синдрома (купирование инфекционного или иммунного воспаления). В последние годы при АХВЗ используют препараты железа внутривенно, что приводит к преодолению блокады макрофагов и выходу железа из депо. Длительное парентеральное введение железа при отсутствии лечения основного заболевания может приводить к развитию гемосидероза. При дефиците эндогенного эритропоэтина показано назначение его препаратов, однако общепринятые рекомендации отсутствуют.

**Мегалобластные анемии** ( $B_{12}$ -дефицитные и фолиево-дефицитные).

Макроцитарная анемия не всегда является мегалобластной. Макроцитоз в сочетании с анемией или без анемии встречается при применении ряда медикаментов (цитостатики, антиконвульсанты, противовирусные препараты), заболеваниях системы крови (миелодиспластический синдром, лейкозы, апластическая анемия), алкоголизме, заболеваниях печени, гипотиреозе [31].

Немегалобластический макроцитоз характерен для алкоголизма (в сочетании с поражением печени или без него), причинами макроцитоза могут быть прямое токсическое воздействие алкоголя на костный мозг, сопутствующее заболевание печени и дефицит фолатов [31].

Алгоритм обследования при макроцитозе включает: 1) анализ мазка периферической крови (анизоцитоз, пойкилоцитоз, признаки дисплазии); 2) подсчет количества ретикулоцитов (исключить гемолиз и кровотечение); 3) анализ мазка костного мозга (исключить мегалобластную анемию, лейкоз, миелодиспластический синдром); 4) определение содержания витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в сыворотке, фолатов в эритроцитах [31].

$B_{12}$ -дефицитные анемии — один из наиболее частых видов анемий у пациентов пожилого и старческого возраста [17]. Основной причиной заболевания является малабсорбция, обусловленная заболеваниями желудочно-кишечного тракта, резекцией желудка или гастрэктомией, вегетарианством (в том числе вынужденным).

В клинической картине у пожилых больных  $B_{12}$ -дефицитной анемией преобладают проявле-

ния анемического синдром, значительно реже имеются признаки глоссита (пощипывание языка) и поражения нервной системы: снижение чувствительности стоп, которые пациенты обычно описывают как «хождение по мягкому ковру» [17]. На ранней стадии заболевания при незначительном снижении концентрации гемоглобина и витамина  $B_{12}$  в клинической картине могут преобладать когнитивные нарушения, которые нивелируются при назначении препаратов витамина  $B_{12}$  [32]. В связи с относительно медленным развитием заболевания пациенты нередко обращаются к врачу с крайне тяжелой степенью анемии: при уровне гемоглобина менее 30–40 г/л и количестве эритроцитов менее  $1-1,5 \times 10^{12}/л$ .

В анализе крови выявляется макроцитарная анемия ( $MCV > 100$ , часто — 120 фемтолитров) с резким снижением количества ретикулоцитов, лейкопения ( $\leq 3,0 \times 10^9/л$ ) и тромбоцитопения ( $\leq 100 \times 10^9/л$ ), при отсутствии инфекционных и геморрагических осложнений. При просмотре мазка периферической крови отмечают макроцитоз, гиперхромия, часто — мегалоциты, а также гигантские нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами («сдвиг лейкоцитарной формулы вправо»).

Диагноз подтверждается низкой концентрацией витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови и/или при выявлении мегалобластического эритропоэза в миелограмме [24; 31].

Обязательно проведение фиброгастроскопии (подтверждение атрофического гастрита, исключение опухоли желудка как причины анемии), при подозрении на фуникулярный миелоз — осмотр невропатолога.

У пожилых больных анемия нередко носит смешанный характер. Чаще всего имеется сочетание ЖДА и  $B_{12}$ -дефицитной анемии, особенно после резекции желудка и гастрэктомии. Диагноз уточняется после исследования концентрации сывороточного железа, ферритина и витамина  $B_{12}$ .

Лечение  $B_{12}$ -дефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста не имеет различий с пациентами более молодого возраста: назначаются препараты витамина  $B_{12}$  в дозе 400–500 мкг в сутки (при фуникулярном миелозе — 1000 мкг в сутки). Через 5–8 дней наблюдается повышение количества ретикулоцитов до 200–300 %о («ретикулоцитарный криз»). Если в течение 1,5–2 месяцев лечения нормализации концентрации гемоглобина не происходит, необходимо повторное обследование для

верификации диагноза. При успешном лечении необходимо пожизненное лечение витамином  $B_{12}$  (ежемесячное введение 200–400 мкг либо два курса в год по 5–6 введений в той же дозе) и контрольные фиброгастроскопии.

*Фолиево-дефицитные анемии* у пациентов пожилого и старческого возраста как самостоятельное заболевание возникают крайне редко. Чаще выявляется относительный дефицит фолатов при аутоиммунной гемолитической анемии или на фоне цитостатической терапии [17].

Клинико-лабораторные данные у больных фолиево-дефицитной анемией аналогичны наблюдающимся при дефиците витамина  $B_{12}$  (отсутствуют признаки глоссита и фуникулярный миелоз, однако эти проявления редко встречаются и при  $B_{12}$ -дефицитной анемии).

Лечение  $B_{12}$ -дефицитной и фолиево-дефицитной анемии должно быть дифференцированным: пациентам с дефицитом витамина  $B_{12}$  в связи с возможностью усугубления неврологической симптоматики препараты фолиевой кислоты назначать не следует [17].

**Гемолитические анемии** (ГА) у гериатрических пациентов встречаются редко. Описаны случаи выявления наследственных гемолитических анемий в пожилом возрасте (практически всегда у лиц азиатского и африканского происхождения). Наибольшее значение имеют аутоиммунные ГА (АИГА), частота которых в популяции составляет 1:40000–1:80000, причем женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Выделяют первичные и вторичные АИГА. Более чем у половины пожилых пациентов развивается первичная АИГА, основной причиной вторичной АИГА являются лимфомы, реже — солидные опухоли, заболевания соединительной ткани. У 80 % пожилых больных АИГА вызываются тепловыми антителами [17; 33].

При АИГА выявляют анемию, иктеричность склер (реже кожи), умеренную спленомегалию. При выраженной спленомегалии следует думать о вторичной анемии на фоне хронического лимфолейкоза или лимфомы селезенки [17; 33].

В клиническом анализе крови выявляется нормохромная анемия различной степени с нормоцитозом и высоким ретикулоцитозом, в ряде случаев — анемия в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера-Ивенса). Для гемолитического криза характерны нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение количества нормоцитов в периферической крови. При биохимическом

исследовании обнаруживается гипербилирубинемия за счет непрямой фракции и повышение концентрации лактатдегидрогеназы. Характерно наличие антител к эритроцитам, однако их отсутствие не исключает диагноза АИГА. При пункции костного мозга выявляется гиперплазия эритроидного ростка, при вторичной анемии на фоне лимфомы — увеличение количества лимфоидных клеток, часто атипичных [17].

Стандарт первой линии терапии АИГА — глюкокортикостероиды *рег ос* в начальной дозе 1 мг/кг в сутки, причем у пожилых пациентов эффект достигается обычно при дозе преднизолона не более 60 мг в сутки. При гемолитическом кризе возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном [24; 33]. При улучшении (нормализация уровня гемоглобина, резкое уменьшение ретикулоцитоза) начинают уменьшение дозы стероидов, полная отмена возможна не ранее 3–4 месяцев терапии.

При рецидиве АИГА эффективность глюкокортикостероидов не уменьшается, однако резко увеличивается количество побочных эффектов (инфекционные осложнения, стероидный сахарный диабет, остеопороз с патологическими переломами). В этой связи предпочтительно использование второй линии терапии, к которой у больных пожилого и старческого возраста относятся иммуносупрессивные и цитостатические препараты (азатиоприн, циклофосфан). Значительно реже используют циклоспорин (в связи с нефрологической токсичностью), моноклональные антитела (ритуксимаб), иммуноглобулин и спленэктомия [17; 24].

**Апластические анемии** (АА) у гериатрических пациентов практически не встречаются [17]. Подозрение на АА обычно вызывает выявленная у пожилого пациента выраженная анемия в сочетании с лейко/нейтропенией и тромбоцитопенией. В этой ситуации проводят дифференциальную диагностику с острым лейкозом, миелодиспластическими синдромами и  $B_{12}$ -дефицитной анемией.

Возможны другие причины панцитопении: 1) злокачественные опухоли (другие лейкозы и лимфомы, метастазы солидных опухолей в костном мозге); 2) неопухолевые заболевания системы крови (парциальная красноклеточная аплазия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия); 3) прочие заболевания (системная красная волчанка, синдром Фелти, хронический гепатит, милиарный туберкулез).

Основными методами для уточнения диагноза являются трепанобиопсия костного мозга и стерильная пункция.

Для лечения АА у пожилых больных применяют иммуносупрессивную терапию (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин), однако прогноз значительно хуже, нежели у молодых пациентов, что обусловлено гематологической и негематологической токсичностью препаратов [17].

**Анемии неясного генеза** (АНГ) выявляются у 25 % пожилых пациентов после проведения полноценного обследования [11]. Эта анемия характеризуется умеренным снижением гемоглобина, нормальными параметрами обмена железа и является «диагнозом исключения».

Для постановки диагноза АНГ необходимо исключить: 1) ЖДА (отсутствие нормализации гемоглобина через 3 месяца лечения препаратами железа); 2) АХВЗ (отсутствуют ревматические заболевания, воспалительные болезни кишечника, документированные инфекции); 3) В<sub>12</sub>-дефицитную и фолиево-дефицитную анемию (отсутствие нормализации гемоглобина через 3 месяца лечения витамином В<sub>12</sub> или фолиевой кислотой); 4) гипертиреоз и гипотиреоз; 5) миелодиспластический синдром и другие опухоли системы крови; 6) заболевания почек со снижением скорости клубочковой

фильтрации менее 30 мл/мин; 7) андрогенную депривацию (гормональная терапия в течение последнего года); 8) злоупотребление алкоголем [14; 34].

В патогенезе АНГ имеют значение факторы, способствующие развитию анемии у пожилых лиц: изменения стволовых кроветворных клеток, нарушения гормональной регуляции и функции почек. Часто при АНГ выявляется умеренное повышение концентрации СРБ и снижение MCV. Необходимость выделения АНГ подтверждается и тем, что, в отличие от других видов анемии, выживаемость этих пациентов такая же, как у лиц без анемического синдрома [35].

Таким образом, частота анемий в старших возрастных группах выше, чем у более молодых лиц и сравнима с частотой анемий у детей и женщин детородного возраста. Наиболее распространенными видами анемий являются железodefицитные, В<sub>12</sub>дефицитные, анемии хронических заболеваний и анемии, обусловленные патологией почек. У 25 % пациентов причина анемии остается неясной. Независимо от своей причины, анемический синдром приводит к снижению качества жизни, повышению заболеваемости и летальности у лиц пожилого и старческого возраста за исключением пациентов с анемией неясного генеза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tayles N., Anemia, genetic diseases, and malaria in prehistoric mainland southeast Asia // *American J Physical Anthropology*. 1996. Vol. 101. P. 11–27.
2. Low G. Thomas Sydenham: the English Hippocrates // *Austr N-Z J. Surg.* 1999. Vol. 69, N4. P. 258–262.
3. Боткин С. П.. Курс клиники внутренних болезней. Третье издание. С.- Петербург, 1912, Т. 2.— С. 77–90.
4. Guggenheim K. Y. Chlorosis: the rise and disappearance of a nutritional disease // *J. Nutrition*. 1995. Vol.125. P. 1822–1825.
5. Johnson-Wimbley T. D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011. Vol. 4, N3. P. 177–184.
6. Pearce J. Thomas Addison // *J. R. Soc. Med.* 2004. Vol. 97, N6. P. 297–300.
7. Marmount A. M. Who really discovered aplastic anemia? // *Hematologica*. 1995. Vol. 80. P. 294.
8. Galagher P. G., Glader B. Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis and other disorders associated with abnormalities of the erythrocyte membrane — *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed / Ed. by Greer J. P., Foerster J., Rodgers G. M. et al. 2009. P. 911–932.
9. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database of anaemia / Ed. by B. de Benoist, E. McLean, I. Egli, M. Cogswell. 2008. 40 p.
10. The global prevalence of anemia in 2011. WHO, Geneva, 2015. 43 p.
11. Merchant A. A., Roy C. N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 156, N2. P. 173–185.

17. Lang C. C., Mancini D. M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure // *Heart*. 2007. Vol. 93, N6. P. 665–671.
18. Penninx B., Pahor M., Woodman R., Guralnik J. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization // *J. Gerontol.* 2006. Vol. 61. P. 474–479.
19. Price E. A., Mehra R., Holmes T. H., Schrier S. L. Anemia in older persons: etiology and evaluation // *Blood Cells Molec. Dis.* 2011. Vol.46. P. 159–165.
20. Young N. S. Telomere biology and telomere diseases: implications for practice and research // *Hematology: American Society of Hematology Educational Program*. 2010. P. 30–35.
21. Ershler W. B., Sheng S., McKelvey J. et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 1360–1365.
22. *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах* / Под ред. Л. Д. Гриншпун, А. В. Пивника. М.: Медиум, 2012. Т. 2. С. 407–452.
23. Bross M. N., Soch K., Smith-Knuppel T. Anemia in older persons // *Amer. Fam. Physician*. 2010. Vol. 82, N5. P. 480–487.
24. Roy C. N. Anemia in frailty // *Clin. Geriatr. Med.* 2011. Vol. 27. P. 670–678.
25. Auerbach M., Adamson J. W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia // *Am J Hematol.* 2016. Vol. 91. P. 31–38.
26. Nairz M., Theurl I., Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation?
27. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // *Wien Med Wochenschr.* 2016. Vol. 166, N13. P. 411–423.
28. Chao CY, Duchatellier CF, Seidman EG. Unsuspected small-bowel Crohn’s disease in elderly patients diagnosed by video capsule endoscopy // *Diagn Ther Endosc.* 2018. 2018: 9416483
29. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Руководство для практикующих врачей* / Ред. А. И. Воробьев. М.: Литтерра, 2009.— С. 503–561.
30. Павлов А. Д., Морщакова У. Ф., Румянцев Ф. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 304 с.
31. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease // *N-Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1011–1023.
32. Roy C. N. Anemia of inflammation // *Hematology: American Society of Hematology Educational Program*. 2010. P. 276–280.
33. Angelo G. D. Role of hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // *Blood Res.* 2013. Vol. 48, N1. P. 10–15.
34. den Elzen W. P., de Craen A. J., Wiegerinck E. T. Plasma hepsidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study // *Haematologica.* 2013. Vol. 98. P. 448–454.
35. Ferrucci L., Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer // *Semin. Hematol.* 2008. Vol. 45, N4. P. 242–249.
36. Aslinia F., Mazza J. J., Yale S. H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis // *Clin. Med. Res.* 2006. Vol. 43, N3. P. 236–241.
37. Dangour A. D., Allen E., Clarke R. A randomised controlled trial investigating the effect of vitamin B12 supplementation on neurological function in healthy older people: the Older People and Enhanced Neurological function (OPEN) study protocol // *Nutr J.* 2011. Vol.10. P. 22.
38. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia — a practical guide to cope with diagnostic and therapeutic challenge // *Netherlands J. Med.* 2011. Vol. 69. P. 177–184.
39. Artz A. S., Thirman M. J. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic // *J. Gerontol.* 2011. Vol. 66. P. 925–932.
40. Willems J. M., den Elzen W. P. J., Vlasveld L. T. et al. No increased mortality risk in older persons with unexplained anaemia // *Age Ageing*, 2012. Vol. 41. P. 501–506.

**ПЛАН  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ  
В ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА» НА 2019 ГОД**

1	2	3	4	5
№ п/п	Вид и тип мероприятия	Наименование мероприятия	Время и место проведения, организация, ответственная за проведение, (число, месяц, количество дней, индекс, почтовый адрес, телефон, факс, e-mail)	Количество участников (всего, в. ч. иногородних)
1	Конференция	5-я Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы — от диагностики к терапии»	26–27 апреля, 2 дня, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, факс: (812) 717-25-50, e-mail: bloodscience@mail.ru	170 (100)
2	Конференция	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии»	30–31 мая, 2 дня, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, факс: (812) 717-25-50, e-mail: bloodscience@mail.ru	250 (200)
3	Конференция	Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы клинической гематологии»	15 ноября, 1 день, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16 телефон: (812) 717-67-80, факс: (812) 717-25-50, e-mail: bloodscience@mail.ru	150 (90)