

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ  
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XVIII № 3 2022**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

**Главный редактор**  
Заслуженный деятель науки РФ  
Доктор медицинских наук  
профессор  
*С.С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2022

**Редакционная коллегия:**

*С. С. Бессмельцев* (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;  
*А. Н. Богданов*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;  
*Л. Н. Бубнова*, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;  
*Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;  
*С. В. Грицаев*, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;  
*С. А. Гусева*, доктор медицинских наук, профессор, г. Киев (Украина);  
*И. Л. Давыдкин*, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;  
*Н. М. Калинина*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;  
*Л. П. Папаян*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;  
*Р. М. Рамазанова*, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);  
*Н. А. Романенко*, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;  
*О. А. Рукавицын*, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;  
*В. Н. Чеботкевич*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

**Редакционный совет:**

*К. Т. Бобоев*, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)  
*А. К. Голенков*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, г. Москва;  
*И. Г. Дуткевич*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург;  
*В. И. Мазуров*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;  
*И. В. Поддубная*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;  
*Т. И. Поспелова*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;  
*А. Г. Румянцев*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;  
*Е. Н. Паровичникова*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

*Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

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

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,346; 5-летний 0,455

**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 *М.В. Келер*

Компьютерная верстка *М.В. Келер*

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

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

Подписано в печать 02.06.2021 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 135.

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

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

*Бессмельцев С.С.*  
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ  
(ЧАСТЬ 2) ..... 4

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

*Ассесорова Ю. Ю.*  
АНОМАЛИИ КАРИОТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ..... 32

**ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА**

*Романенко Н.А.*  
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ЭНЗИМОПАТИИ. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ (ЛЕКЦИЯ)  
ЧАСТЬ 2 ..... 40

*Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В.*  
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2 ..... 60

**CONTENTS**

**EDITORIAL ARTICLE**

*Bessmeltsev S.S.*  
MULTIPLE MYELOMA: DIAGNOSIS AND THERAPY (PART 2) ..... 4

**LITERATURE REVIEW**

*Assesorova Yu. Yu.*  
KARYOTYPE ABNORMALITIES IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS ..... 32

**HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW**

*Romanenko N.A.*  
HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA. ENZYMOPATHIES. HEMOGLOBINOPATHIES (LECTURE)  
PART 2 ..... 40

*Vinogradova Y.N., Ilyin N.V.*  
RADIOTHERAPY FOR LYMPHOMAS ..... 60

**Бессмельцев С.С.**

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

## **МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ (ЧАСТЬ 2)**

### **Резюме**

Использование новых подходов в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы (ММ) привело к существенному улучшению общей выживаемости больных и выживаемости без прогрессирования, достижению качественного и длительного ответа. Эти изменения связаны главным образом с применением новых препаратов: ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, моноклональных антител, каждый из которых обладает выраженной противоопухолевой активностью. В настоящее время число препаратов, которые используются при ММ, достаточно большое, причем спектр их все более расширяется. Тем не менее результаты лечения больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ не вполне удовлетворительные, что свидетельствует о трудностях разработки эффективных лекарственных средств. Появилось большое количество препаратов второго и третьего поколения,

моноклональных антител, которые становятся все более доступными для клинического применения. Уже получены убедительные данные по высокой эффективности биспецифических антител. Привлекает внимание новая медицинская технология – CAR-T терапия. В обзоре представлены современные подходы к ведению пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ, основанные на результатах клинических исследований, целью которых было оптимизировать результаты лечения. Представлена эффективность различных классов новых лекарственных средств, обсуждены все «за» и «против», полученные в клинических исследованиях. Подробно освещены побочные эффекты новых препаратов.

**Ключевые слова:** множественная миелома, рецидив, рефрактерное течение, бортезомиб, леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, моноклональные антитела, биспецифические антитела, CAR-T терапия, выживаемость.

**Bessmeltsev S.S.**

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

## **MULTIPLE MYELOMA: DIAGNOSIS AND THERAPY (PART 2)**

### **Abstract**

The use of new approaches in the treatment of relapses and refractory forms of multiple myeloma (MM) has led to a significant improvement in the overall survival and progression-free survival of patients, achieving a high-quality and long-term response. These changes are mainly associated with the use of new drugs: proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies, each of which has a pronounced antitumor activity. Currently, the number of drugs that are used in MM is quite large, and their spectrum is increasingly expanding. Nevertheless, the results of treatment of patients with relapsed / refractory forms of MM are not completely satisfactory, which indicates the difficulties of developing effective medicines. A large number of second- and third-generation drugs, monoclonal antibodies, have

appeared, which are becoming increasingly available for clinical use. Convincing data on the high efficacy of bispecific antibodies have already been obtained. A new medical technology – CAR-T therapy attracts attention. This review covers the new strategies, based on clinical trials and our own data and intended for optimizing treatment outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma. We describe the various classes of novel drugs under investigation and discuss the pros and cons of the data obtained in clinical studies. The adverse effects of the new drugs are presented in detail.

**Keywords:** multiple myeloma, relapsed/refractory multiple myeloma, bortezomib, lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide, monoclonal antibodies, bispecific antibodies, CAR-T-cell therapy, survival.

### **Лечение рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы**

Рецидивы неизбежно наступают у больных ММ. Причем каждая последующая ремиссия короче предыдущей, а развившийся рецидив обычно более агрессивен, чем предшествующий. Как указывалось

в 1 части статьи [1], в последние 20 лет разработаны и уже успешно применяются в лечении ММ новые лекарственные формы препаратов, отличающиеся по механизму действия от химиотерапевтических средств – ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела. Однако,

несмотря на широкий диапазон одобренных методов лечения, клональная гетерогенность и приобретенная резистентность приводят к рецидивам заболевания, развитию рефрактерности к существующим методам лечения почти у всех пациентов с ММ, что, как правило, требует перевода на новый класс лекарственных средств или на агент второго/третьего поколения того же класса с рациональными комбинациями для усиления ответа. К очередной линии терапии теряется от 15 до 35% пациентов и до 50% пациентов пожилого возраста, пациентов, не являющихся кандидатами на АутоТГСК, отягощенных сердечно-сосудистыми расстройствами, нарушениями легочного кровообращения и патологией почек [2,3,4]. К 4 линии терапии остается не более 23% пациентов. Наибольшее количество больных, не доживших до следующей линии терапии – высокий риск, ослабленные и пожилые пациенты. Плато кривой общей выживаемости не достигнуто, 5-летняя ≈40-45%.

Результаты многоцентровых клинических исследований, опубликованные в последние годы, убедительно продемонстрировали улучшенные результаты выживаемости (беспрогрессивная выживаемость,

общая выживаемость или и то, и другое) при использовании триплетов, включающих по крайней мере два активных препарата и стероиды в сравнении с дуплетами. Сейчас уже завершаются исследования и появляются первые результаты лечения больных биспецифическими антителами. Фантастические результаты продемонстрировал совершенно новый лечебный подход - CAR-T-клеточная терапия в лечении предлеченных больных ММ.

Между тем, оптимальная стратегии при рецидивах, рефрактерных формах ММ (РРММ), нередко представляет собой проблему для практикующих врачей. Рекомендуюемым при выборе лечебного подхода РРММ, является анализ 3 групп факторов [5-8]:

1. Связанные со специфическим лечением:

Тип предшествующей терапии, включая АутоТГСК  
Глубина и продолжительность предшествующего ответа

Чувствительность/рефрактерность к предшествующей терапии

Безопасность/переносимость предшествующей терапии

2. Связанные с заболеванием:

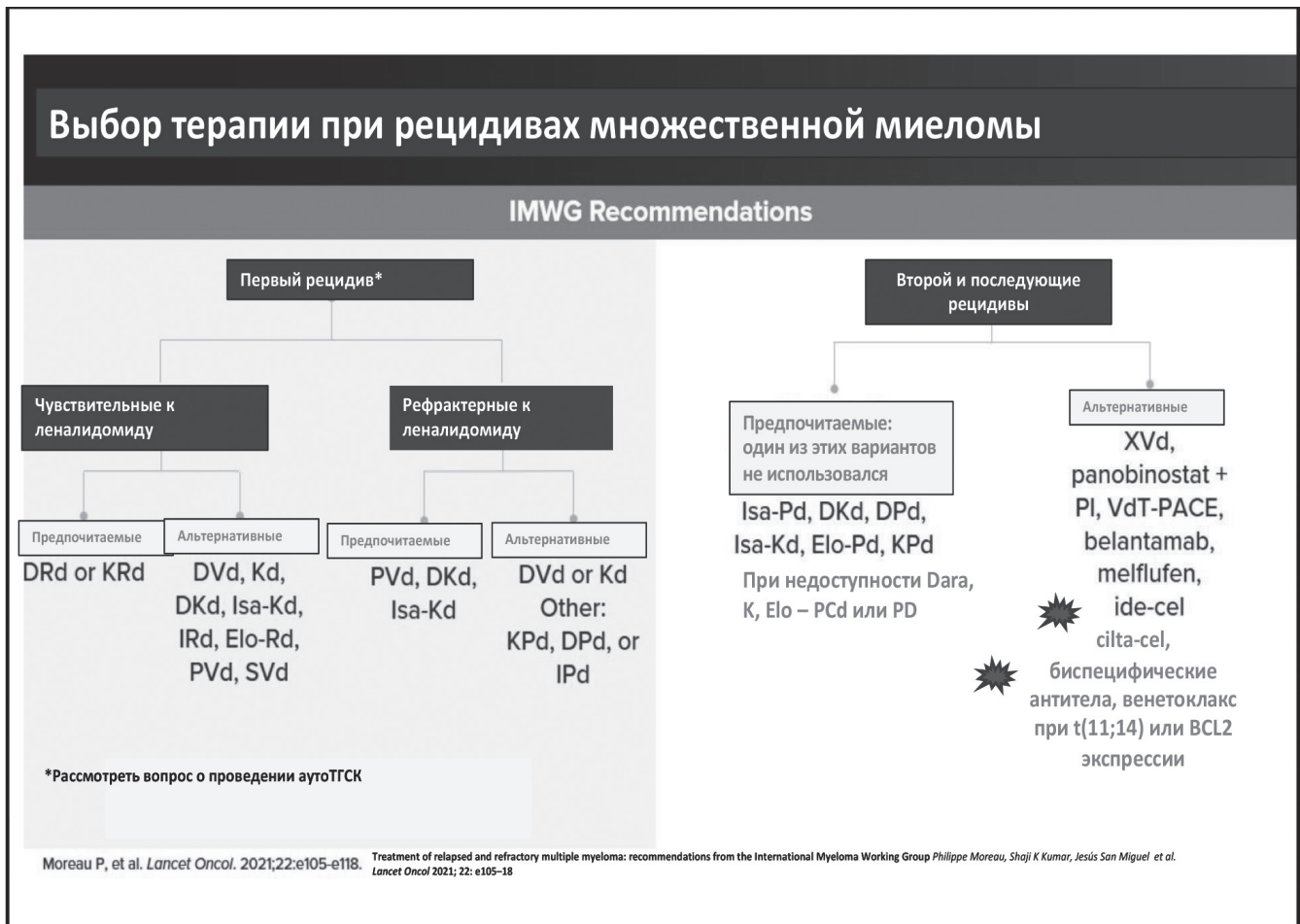


Рис. 1. Алгоритм выбора терапии при рецидивах множественной миеломы.

Примечание. ✨ - добавлено автором, основание – результаты клинических исследований (подробности в тексте).

Клинический vs биохимический рецидив  
 Агрессивность рецидива и темпы развития болезни  
 Оценка факторов риска (цитогенетические аномалии высокого риска, экстрамедуллярное заболевание, быстрое увеличение опухолевой нагрузки)

Время до развития рецидива

3. Связанные с пациентом:

Возраст/ослабленность

Почечная недостаточность

Нарушение функции печени

Коморбидность

Соматический статус

Социальные факторы

Предпочтение пациента

Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива. При биохимическом (иммунохимическом) рецидиве, когда наблюдается нарастание уровня моноклонального белка, но отсутствуют признаки клинического рецидива и нет быстрого прироста уровня парапротеина, рекомендуется выжидательная тактика.

Цели терапии при рецидиве ММ: восстановить контроль над опухолевым процессом, увеличить выживаемость и поддержать/улучшить качество жизни больного. После достижения первой ремиссии у больного появилась надежда на выздоровление, поэтому первый рецидив для него наиболее травматичный, что, безусловно, следует учитывать врачу, когда он сообщает эту неприятную новость больному.

Рекомендуемыми являются триплеты, содержащие по крайней мере 2 новых препарата, к которым больной не рефрактерен. Устойчивость к одному или нескольким препаратам, в частности к иммуномодулирующему агенту и ингибиторам протеасомы, имеет особенно плохие результаты выживаемости, что является одним из наиболее важных факторов, влияющих на выбор терапии у пациента с прогрессированием заболевания; это критический фактор принятия решения в реальной клинической практике. Согласно рекомендациям международной рабочей группы, ключевым фактором, определяющим выбор второй линии терапии (первого рецидива), является устойчивость к леналидомиду (Рис. 1.) [9].

### **Терапия первого рецидива у больных ММ, рефрактерных к леналидомиду**

Леналидомид, как было представлено выше, широко используется в комбинированных схемах в рамках первой линии терапии у больных ММ, подходящих и не подходящих для АутоТГСК. Большинство пациентов, после достижения ответа на первую линию, переводятся на длительную поддерживающую или непрерывную терапию леналидомидом в более низких дозах [10-11].

В условиях рецидива/прогрессирования ММ у пациента, получающего леналидомид, резистентность к низким дозам предсказывает резистентность к более высоким дозам. Нет рандомизированных исследова-

ний, показавших, что увеличение дозы леналидомида может преодолеть резистентность; однако добавление дексаметазона (переключение на Rd) может оказаться эффективным [12].

В нескольких рандомизированных исследованиях 3 фазы, пациенты рефрактерные к леналидомиду, были исключены из исследования. В этих исследованиях оценивалась эффективность Rd и Rd + третий препарат (один из ингибиторов протеасомы - карфилзомиб или иксазомиб) или моноклональные антитела (элотузумаб или даратумумаб). Убедительных данных эффективности триплетов на основе леналидомида у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду нет, поэтому такие схемы редко используются в данной ситуации. Единственным известным исследованием, показывающим, что добавление третьего агента к леналидомиду и стероидам может быть полезным при рефрактерности к леналидомиду, является исследование фазы 1-2 (n = 67 пациентов), которое показало, что непрерывная терапия леналидомидом и преднизолоном с добавлением малых доз перорального циклофосфида, позволила достичь ответа у 67% больных, с медианой беспрогрессивной выживаемости 12,1 мес. и общей выживаемостью 29,0 мес. [13]. Однако более разумным подходом для пациентов, у которых заболевание прогрессировало после леналидомид-содержащих схем терапии, является переключение класса агентов с иммуномодулирующего препарата на ингибиторы протеасомы.

Бортезомиб плюс дексаметазон (Vd) был первой комбинацией, используемой у этой категории больных, что привело к выживаемости без прогрессирования в диапазоне 8-10 мес. [13]. Значимо увеличилась общая выживаемость. Так, 2-летняя общая выживаемость (OS) у пожилых пациентов на программе Vd, составила 89,8%, а среди молодых - 88,6% (p>0,05) [14]. В некоторых случаях, для увеличения частоты ответа к Vd может быть добавлен циклофосфамид, но проспективного сравнения Vd с Vd+циклофосфамид при рецидивирующей миеломе не проводилось. По нашим данным, показатели общего ответа при повторном применении бортезомиба, при назначении в рецидиве миеломы схем VD или VCD, не имели существенных различий. Более привлекательной оказалась комбинация PAD (бортезомиб + адриаамицин + дексаметазон). 18-месячная общая выживаемость при использовании VD и VCD составила 93%, а в группе пациентов, получавших PAD, - 100% [15].

В исследованиях фазы 3 оценивались комбинации на основе ингибиторов протеасомы с использованием Vd в качестве контрольного режима при РРММ, но число включенных больных с истинной рефрактерностью к леналидомиду, было не велико. Так, в исследовании 3 фазы ENDEAVOR [16,17] оценивалась эффективность двух дуплетов, содержащих ингибиторы протеасомы (бортезомиб+дексаметазон [Vd, 21-дневные циклы] и карфилзомиб+дексаметазон [Kd56, 28-дневные циклы: карфилзомиб в/в в течение

30 минут; цикл 1-й - 20 мг/м<sup>2</sup> (1 и 2 дни) → 56 мг/м<sup>2</sup> (8, 9, 15 и 16 дни); с 2-го цикла - 56 мг/м<sup>2</sup>, 1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни); дексаметазон 20 мг перорально или в/в, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 дни]] у больных с рецидивом после 1-3 линий предшествующей терапии. В исследование были включены больные, ранее получавшие леналидомид, а также больные рефрактерные к леналидомиду. Число больных рефрактерных к леналидомиду (независимо от числа линий предшествующей терапии) в группе Kd56 составило 113, а в группе Vd - 122.

Лечение всех больных, вошедших в исследование, продолжалось до прогрессирования заболевания. В первых, были выявлены очевидные преимущества Kd56 перед Vd. Так, медиана выживаемости без прогрессирования (mPFS) составила 18,7 мес. vs 9,4 мес. (HR= 0,53; 95% CI= 0,44-0,65; p<0,0001), а медиана общей выживаемости (OS) - 47,6 мес. и 40,0 мес. (HR= 0,79; 95% CI= 0,65-0,96; p=0,01) соответственно [18]. Что касается больных, ранее получавших леналидомид или рефрактерных к нему. Полученные результаты привлекают, mPFS у больных с предшествующей терапией леналидомидом, составила 12,9 мес. и 7,3 мес. в группах больных, получавших Kd56 или Vd соответственно (HR= 0,688; CI= 0,515-0,917, p=0,0052). Преимущество Kd56 сохранилось и у больных рефрактерных к леналидомиду (8,6 мес. vs 6,6 мес. соответственно). Но, к сожалению, общая выживаемость была лишь незначительно выше (медиана 29,2 мес. vs 21,4 мес.; HR= 0,857; 95% CI =0,623-1,178). Эти результаты свидетельствуют о том, что Kd56, вероятно, больше пользы принесет пациентам MM, чувствительных к леналидомиду в предыдущей линии терапии.

В многоцентровом, рандомизированном исследовании CASTOR [19] была сопоставлена эффективность дуплета Vd (контрольная группа) и триплета Vd+ анти-CD38 моноклональное антитело даратумумаб (D-Vd, основная группа) также у больных с рецидивом, получивших 1-3 линии предшествующей терапии. Больные основной группы получали восемь 3-недельных циклов VD+даратумумаб (16 мг/кг, циклы 1-3 - еженедельно, циклы 4-8 - каждые 3 недели, а начиная с 9 цикла - каждые 4 недели до прогрессии или непереносимой токсичности); больные контрольной группы после 8 циклов Vd находились под наблюдением.

Преобладание триплета над дуплетом не вызвало сомнений. Добавленное время до прогрессии, при медиане наблюдения 47,0 мес., составило 9,6 мес. (mPFS в группе D-Vd - 16,7 мес. vs 7,1 мес. - в группе Vd; HR= 0,31; 95% CI= 0,25-0,39, p<0,0001). Примечательно, что у больных, получивших 1 линию предшествующей терапии, различие еще более значимо (mPFS - 27,0 мес. vs 7,9 мес; HR = 0,21; 95% CI= 0,15-0,31; P <0,0001). Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти больных, получивших D-Vd, на 79% ниже по сравнению с группой больных, получившим Vd [20]. При медиане (диапазоне) наблюдения 72,6 (0,0-79,8) мес., применение D-Vd привело к значительному улуч-

шению OS по сравнению с применением только Vd в выборке ITT (выборка всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата) (HR = 0,74; 95 % CI = 0,59-0,92; P = 0,0075 [преодолев предварительно заданный предел P = 0,0323]), демонстрируя снижение риска летального исхода на 26 % в группе D-Vd. Медиана OS в группе D-Vd составила 49,6 мес. (95 % CI=42,2-62,3) по сравнению с 38,5 мес. (95 % CI= 31,2-46,2) в группе Vd. Медиана OS в группе D-Vd, получивших одну линию предшествующей терапии, не достигнута по сравнению с 47,0 мес. (OR= 0,56; 95 % CI= 0,39-0,80; P=0,0013) в группе Vd, что свидетельствует в пользу раннего применения схемы D-Vd в целях максимизации пользы для пациента.

Как и в исследовании ENDEAVOR, общее число пациентов в исследовании CASTOR, у которых заболевание прогрессировало во время применения леналидомида в первой линии, указано не было. Однако доступен подгрупповой анализ. У пациентов с леналидомид-рефрактерным заболеванием (независимо от количества предыдущих линий терапии) выживаемость без прогрессирования была более длительной при применении D-Vd (медиана 7,8 мес.) по сравнению с VD (медиана 4,9 мес.). На фоне режима D-Vd отмечалось удлинение времени до начала следующей противоопухолевой терапии (медиана 25,4 мес. vs 9,7 мес.) и увеличение ВВП2 (время от постановки диагноза до времени до прогрессирования после терапии второй линии или смерти), по сравнению с Vd. Последующую терапию в общей сложности получили 161 (66,3 %) из 243 пациентов в группе D-Vd и 200 (84,4 %) из 237 пациентов в группе Vd. Среди пациентов группы Vd, получавших последующую терапию, 125 (62,5 %) пациентов получали даратумумаб в рамках любой из последующих линий терапии. Выживаемость без прогрессирования на следующей линии терапии (ВВП2) была значительно более длительной в группе D-Vd по сравнению с группой Vd (медиана 37,7 по сравнению с 19,9 мес.; HR= 0,43; 95 % CI= 0,34-0,54; P < 0,0001). Важно отметить, что профиль безопасности D-Vd приемлем, т.е. даратумумаб не добавляет какую-либо существенную токсичность к режиму Vd.

Исследование фазы 3 PANORAMA 1 [21], сравнивающее два режима (Vd с Vd плюс панобиностат), включило подгруппу пациентов, прогрессирующих на фоне терапии леналидомидом. Правда, число пациентов в этой подгруппе было очень небольшим. В целом, исследование показало, что комбинация бортезомиба с дексаметазоном и панобиностатом улучшила выживаемость без прогрессирования на 4 месяца по сравнению с режимом Vd, но не привела к преимуществу общей выживаемости. Одновременно выявлена высокая степень токсичности триплета, содержащего панобиностат. В частности, описана усталость, тромбоцитопения и желудочно-кишечные неблагоприятные события 3 или 4 степени тяжести. Поэтому данная комбинация не является оптимальной у пациентов с леналидомид-рефрактерным заболеванием.

В исследовании OPTIMISMM фазы 3 [22] комбинация помалидомид плюс бортезомиб плюс дексаметазон (PVd) сравнивалась с программой Vd у пациентов с РРММ, которые получили от 1 до 3 линий предшествующей терапии, включая леналидомид. Более 70% пациентов, вошедших в исследование, были рефрактерны к леналидомиду. Установлено, что применение PVd в целом привело к улучшению выживаемости без прогрессирования по сравнению с Vd (11,2 мес. против 7,1 мес., HR= 0,61; 95% CI= 0,49-0,77, p<0,0001). Медиана PFS была значимо выше у больных, рефрактерных к леналидомиду (PVd - 9,5 мес., Vd - 5,6 мес., HR= 0,65; 95% CI= 0,50-0,84, p=0,0008). Более значимые результаты у пациентов, получивших одну линию предшествующей терапии (20,7 мес. против 11,6 мес., HR= 0,54; 95% CI= 0,36-0,82, p=0,0027), в том числе у пациентов, которые получили одну предыдущую линию лечения и имели рефрактерность к леналидомиду (17,8 мес. против 9,5 мес., HR= 0,55; CI= 0,33-0,94, p=0,03).

В исследовании 3 фазы CANDOR, в котором оценена эффективность триплета DaraKd56 (даратумумаб/карфилзомиб/дексаметазон) и Kd56 (контрольная группа), было включено 466 больных с рецидивом или рефрактерностью, получивших от 1 до 3 линий предшествующей терапии (медиана 2), в том числе с рефрактерностью к леналидомиду (n=147; 33%) или бортезомибу [23]. Пациентам основной группы назначены 28-дневные циклы DaraKd56 (карфилзомиб 20/56 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й в/в; дексаметазон 40 мг, дни 1, 8, 15, 22-й в/в или внутрь; даратумумаб 16 мг/кг в/в, циклы 1-2-й: дни 1, 8, 15, 22-й; циклы 3-6-й: 1 раз в 2 недели; цикл 7+ - 1 раз в 4 недели). В группе контроля больным назначались 28-дневные циклы Kd56. Лечение в обеих группах до прогрессии или непереносимой токсичности. Исходные характеристики были в целом сбалансированы между группами лечения, за исключением более высокого процента пациентов с предшествующей трансплантацией в группе DaraKd56 по сравнению с группой Kd56 и более высокого процента пациентов в возрасте ≥ 75 лет в группе Kd56.

Согласно опубликованным результатам исследования [23], при применении DaraKd56 отмечалось почти двукратное увеличение выживаемости без прогрессирования (mPFS в основной группе составила 28,6 мес., и 15,2 мес. – в контроле), снижение риска прогрессирования или смерти на 41%. Выявлено увеличение mPFS как у пациентов ранее получавших леналидомид (25,9 мес. и 11,1 мес.; HR= 0,49, CI= 0,33-0,74), так и рефрактерных к леналидомиду (28,1 мес. и 11,1 мес.; HR= 0,46, CI= 0,28-0,73). Медиана PFS среди больных рефрактерных к бортезомибу также была выше при терапии DaraKd56 и не достигнута среди больных, ранее получавших бортезомиб, но чувствительных к нему. При применении DaraKd56 общая частота ответа составила 84%, при этом полный ответ получен в 29%. Частота МОБ-негативного ответа (чувствитель-

ность от 10-4 до 10-6) через 12 месяцев была выше в группе DaraKd56 (26,9 %), чем в группе Kd56 (9,7 %). Важным представляется и то, что независимо от времени развития рецидива (ранний или поздний рецидив), применение DaraKd56 привело к увеличению общего и полного ответа у пациентов с предшествующей АутоТСК.

В исследовании 3 фазы IKEMA оценивалась эффективность изатуксимаба. Это еще одно моноклональное антитело IgG1, нацеленное на специфический эпитоп на трансмембранном гликопротеине CD38. В исследование вошло 302 пациента с РРММ и 1-3 предшествующими линиями терапии (медиана 2), которые были рандомизированы на 2 группы – получавших изатуксимаб+Kd (IsaKd) либо Kd56 до прогрессии [24]. Доза карфилзомиба, как и в предыдущем исследовании, равнялась 56 мг/м<sup>2</sup>. Изатуксимаб вводился по 10 мг/кг в 1, 8, 15 и 22 дни цикла, в последующем – 1 и 15 дни. 1/3 больных были устойчивы к леналидомиду и ингибиторам протеасомы. При медиане наблюдение 20,7 мес., mPFS не была достигнута для IsaKd, в то время как для Kd56 она составила 19,1 мес. (HR=0,53; P=0,0007). Преимущество Isa-Kd прослеживалось во всех анализируемых подгруппах. Количество полных ответов у больных, рефрактерных к леналидомиду или бортезомибу, при применении Isa-Kd составило 38,6% и 28,8%, в группе Kd56 – 11,9% и 17,9% соответственно; МОБ-негативных ответов – 24,6% и 17,3% и 9,5% и 10,3% соответственно.

Резюмирующие результаты клинических исследований различных программ терапии при рефрактерности к леналидомиду (фаза 3), представлены в таблице 1. Предпочтительные (на основе результатов испытаний фазы 3) и альтернативные варианты (на основе результатов испытаний фазы 2) лечения пациентов с леналидомид-рефрактерным заболеванием показаны на рисунке 1.

Другие схемы с потенциальной активностью у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, которые не были оценены в исследованиях фазы 3, включают помалидомид+дексаметазон с циклофосфамидом [25] или карфилзомибом (Kpd) [26]. Комбинация Kd (с карфилзомибом в недельной дозе 70 мг/м<sup>2</sup>) с (Kcyd) или без (Kd) циклофосфамида была оценена в исследовании фазы 2 у пациентов с РРММ с 1-3 предшествующими линиями терапии (mPFS при рефрактерности к леналидомиду составила 26,2 мес. – для Kcyd против 7,7 мес. – для Kd) [27]. В исследовании I/II фазы оценивалась полностью оральная комбинация, содержащая иксазомиб, помалидомид и дексаметазон [28]. Среди 29 пациентов с рефрактерностью к леналидомиду/ингибитору протеасомы, получавших IXA-POM-DEX, общая частота ответа (частичный ответ или лучше) составила 51,7% со средней продолжительностью ответа 16,8 месяцев (диапазон от 56 дней до 4,1 года), медиана выживаемости без прогрессирования 4,4 месяца (95%CI 3,0-18,4), а медиана общей выживаемости составила 34,3 месяца (95%CI от 19,2 до не достигнут).



**Эффективность программ терапии по результатам многоцентровых рандомизированных исследований**

			Рефрактерность к леналидомиду какой-либо предшествующей линии		Леналидомид рефрактерность к одной предшествующей линии терапии	
	n	mPFS, мес.	N	mPFS, мес.	n	mPFS, мес.
ENDEVOR Vd Kd	465 464	9,4 18,7	122 113	6,6 8,6	Не доступно	Не доступно
CASTOR Vd DVd	267 251	7,1 16,7	81 60	4,9 7,8	Не доступно	Не доступно
OPTIMIMM Vd PVd	278 281	7,1 11,2	118 120	5,6 9,5	65 64	9,5 17,8
CANDOR Kd Dar-Kd	154 312	15,2 28,6	55 99	11,1 28,1	Не доступно	Не доступно
IKEMA Kd Isa-Kd	123 179	19,1 Не достигнута	42 57	Не доступно	Не доступно	Не доступно

*Примечание. mPFS – медиана беспрогрессивной выживаемости*

В небольшом количестве исследований фазы 1b/2 представлена эффективность комбинаций на основе ингибиторов протеасомы с помалидомидом или без него и с моноклональными антителами или без них. Основным недостатком этих исследований является малое количество зарегистрированных пациентов, а также краткое наблюдение и отсутствие данных о выживаемости. Так, Jakubowiak A. et al. [29] сравнили эффективность Vd с эффективностью элутузумаб+Vd (EloVd) у 152 пациентов с РРММ. Элутузумаб является человеческим иммуностимулирующим моноклональным IgG1 антителом, которое специфически связывается с белком SLAMF7, в большом количестве экспрессирующемся на миеломных клетках. Авторы доказали более длительную выживаемость без прогрессирования при использовании триплета EloVd по сравнению с дублетом Vd (9,7 мес. против 6,9 мес. (HR= 0,72, 95% CI= 0,49–1,06; p=0,09). 101 (66%) пациентов, вошедших в исследование, получили только одну линию предшествующей терапии, но, к сожалению, данные о количестве пациентов с прогрессированием заболевания на фоне приема леналидомида не представлены, а подгрупповой анализ пациентов, ранее получавших иммуномодулирующие агенты, не показал никакой пользы для выживаемости без прогрессирования от добавления элутузумаба к бортезомибу и дексаметазону.

В исследовании фазы 1b ММУ1001 (NCT01998971) тестируется комбинация даратумумаба с помалидомидом и дексаметазоном [30]. У 92 (90%) из 102 пациентов, вошедших в исследование, наблюдалась рефрактерность к леналидомиду. Общая частота от-

ветов составила 66%, а mPFS – 10,1 мес. при медиане наблюдения равной 28,1 мес. Эта же комбинация была использована в исследовании 2 фазы РОМ ММ 014 (NCT01946477), которая включила 112 пациентов с прогрессией ММ после режимов терапии, содержащих леналидомид (медиана числа предшествующих линии терапии 2), из них 84 (75%) имели рефрактерность к леналидомиду [31]. При медиане наблюдения 8,2 мес., общий ответ составил 75% среди больных, рефрактерных к леналидомиду, а 9-месячная PFS – 86,3%, медиана не достигнута.

Дублет Vd, вероятно, является плохим выбором для пациентов, резистентных к леналидомиду (мы не рекомендуем его), но триплеты, содержащие Vd-основу, такие как бортезомиб с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCd) или бортезомиб-мелфалан-преднизолон (VMP), могут быть вариантом для пациентов, резистентных к леналидомиду в условиях недоступности более рекомендуемых схем терапии, в том числе при нехватки ресурсов.

**Лечение больных с первым рецидивом множественной миеломы, не рефрактерных к леналидомиду**

У пациентов, которые не рассматриваются на проведение АутоТГСК, и которые получили терапию на основе бортезомиба без леналидомида или даратумумаба (т.е. VCD, VTD, VMP) без поддерживающей терапии леналидомидом, или у пациентов, получавших леналидомид с фиксированной продолжительностью и с прогрессированием более чем через 6 месяцев после

прекращения лечения, терапия второй линии должна включать схемы на основе Rd, то есть карфилзомиб+Rd (KRd), даратумумаб+ Rd (DRd), иксазомиб+Rd (IRd) или элутузумаб+Rd (EloRd) (рис. 1). Все эти тройные комбинации, по результатам ключевых исследований фазы 3, превосходят эффективность дуплета Rd.

Эффективность KRd и Rd была сопоставлена в исследовании ASPIRE [32]. Отмечено существенное преимущество беспрогрессивной выживаемости и общей выживаемости в группе больных, получавших KRd по сравнению с Rd (таблица 2), особенно у пациентов, которые получили одну предшествующую линию терапии (медиана OS =47,3 мес. против 35,9 мес. соответственно; HR=0,81, 95% CI =0,62-1,06), т.е. на 11,4 мес. дольше.

Наиболее эффективной комбинацией, доступной в условиях первого рецидива миеломы, не рефрактерной к леналидомиду, является схем D-Rd. В многоцентровом исследовании 3 фазы POLLUX [33] показано, что D-Rd значительно увеличило выживаемость без прогрессирования по сравнению с Rd (медиана 45,8 мес. против 17,5 мес.; HR= 0,43, 95% CI= 0,35-0,54;  $p < 0,0001$ ) при медиане наблюдения 51,3 мес. При медиане (диапазоне) периода наблюдения 79,7 (0,0–86,5) мес. применение D-Rd привело к значительному улучшению OS по сравнению с применением только Rd (преодолев предварительно заданный предел  $P < 0,0331$ ). Риски летального исхода снижены на 27 % в группе D-Rd. Медиана OS в группе D-Rd составила 67,6 мес. (95 % CI =53,1–80,5) по сравнению с 51,8 мес. (95 % CI =44,0–60,0) в группе Rd. Частота отсутствия МОБ была значительно выше в группе D-Rd по сравнению с группой Rd (33,2 % и 6,7 %;  $P < 0,0001$ ). В подгруппе пациентов, получивших одну предшествующую линию терапии, D-Rd существенно увеличило выживаемость без прогрессирования, то есть различие стало еще более отчетливым (53,3 мес. при применении D-Rd против 19,6 мес. при применении Rd; HR=0,42; 95%CI= 0,30-0,57,  $p < 0,0001$ ). Отмечалось удлинение времени до начала следующей терапии: не достигнута в группе D-Rd и составила 22,8 мес. группе Rd (HR=0,39; 95%CI= 0,30-0,49,  $P < 0,0001$ ). Более того, схема D-Rd значительно увеличила ВВП2 по сравнению с Rd. Последующую терапию в общей сложности получили 127 (44,9 %) из 283 пациентов в группе D-Rd и 210 (74,7 %) из 281 пациента в группе Rd. Среди пациентов группы Rd, получивших последующую терапию, 122 (58,1 %) пациента получали даратумумаб в рамках любой из последующих линий терапии. ВВП2 была более длительной в группе D-Rd по сравнению с группой Rd (медиана 57,9 vs 32,0 мес.; HR= 0,54; 95 %CI= 0,43–0,67;  $P < 0,0001$ ) [34].

Переносимость тройной комбинации D-Rd вполне сопоставима с таковой Rd. Инфекции 3/4 степени тяжести отмечались у 126 (44,5 %) пациентов в группе D-Rd и у 79 (28,1 %) пациентов в группе Rd. Частота случаев досрочного прекращения терапии, в связи с нежелательными явлениями (НЯ), сопоставима между

группами лечения (D-Rd, 19,1 %; Rd, 16,0 %).

Элутузумаб плюс леналидомид плюс дексаметазон (EloRd) и иксазомиб плюс леналидомид плюс дексаметазон (IRd), как установлено в исследованиях ELOQUENT-2 и TOURMALINE-MM1, хорошо переносятся, но менее эффективны, чем D-Rd и KRd [35-38]. Так, преимущество в общей выживаемости, наблюдаемое при применении EloRd по сравнению с Rd, ограничено пациентами, которые получили 2-3 линии предшествующей терапии, а общая выживаемость у пациентов с одной линией предшествующей терапии не зависела от вида лечения (медиана 43,7 мес. при использовании EloRd против 44,1 мес. - Rd (HR= 1,00, 95%CI= 0,77-1,32]). Медиана PFS в группе больных, получавших триплет Ird, составила 20,6 мес., а в группе с Rd - 14,7 мес.

После терапии первой линии, включающей ингибиторы протеасомы, во второй линии могут повторно применяться схемы терапии, содержащие ингибиторы протеасомы, что убедительно продемонстрировано результатами четырех крупных многоцентровых исследований: ENDEAVOR (Kd vs Vd) [16], CASTOR (D-Vd vs Vd) [19], BOSTON (селинксор плюс Vd vs Vd) [39] и BELLINI (венетоклакс плюс Vd vs Vd) [40].

В исследование ENDEAVOR были включены пациенты, получавшие бортезомиб в первой линии, но не рефрактерные к нему. В целом по результатам исследования, медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с одной линией предшествующей терапии, в группе пациентов KD составила 22,2 мес. по сравнению с 10,1 мес. при лечении VD (бортезомиб плюс дексаметазон) (HR=0,45, 95%CI=0,33-0,61;  $p < 0,0001$ ) [18]. Для пациентов, которые ранее получали бортезомиб, mPFS составила 15,6 мес. против 8,1 мес. для KD и VD соответственно (HR= 0,56, 95%CI= 0,44-0,73;  $p < 0,0001$ ). Медиана OS у пациентов, получавших лечение после одной предыдущей линии терапии, составила 51,3 мес. при применении карфилзомиба плюс дексаметазона против 43,7 мес. при применении бортезомиба плюс дексаметазона (HR= 0,77, 95%CI= 0,58-1,02) [41].

В многоцентровом исследовании CASTOR оценивалась эффективность триплета D-Vd и схемы VD. Выяснилось, что D-Vd, после наблюдения за больными в течение 19,4 мес., существенно продлевает выживаемость без прогрессирования по сравнению с дуплетом Vd (бортезомибом плюс дексаметазон): медиана 16,7 мес. против 7,1 мес. (HR= 0,31, 95%CI =0,24-0,39;  $p < 0,0001$ ). Преимущество в выживаемости без прогрессирования при применении D-Vd было наиболее очевидным у пациентов, получивших одну предшествующую линию терапии, по сравнению с пациентами, получившими более одной предыдущей линии терапии [20]. При применении D-Vd также было выявлено значительное улучшение OS по сравнению с одним только Vd у пациентов с 1 предшествующей линией терапии (HR= 0,56; 95 %CI = 0,39–0,80;  $P = 0,0013$ ). Медиана общей выживаемости в группе D-Vd не была достигнута (95 % CI =59,7 мес. — не подлежит оценке)

по сравнению с 47,0 (95 %CI =32,6–58,7) мес. в группе Vd.

В исследовании фазы 3 BOSTON [39] сравнивали эффективность трехкомпонентной схемы бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю) плюс дексаметазон (20 мг дважды в неделю) плюс селективный ингибитор ядерного протеина селинексор (100 мг 1 раз в неделю, 1,8,15,22,29 дни цикла) и Vd (бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю первые 24 недели, затем 1 раз в неделю и дексаметазон 20 мг 4 раза в неделю первые 24 недели, затем дважды в неделю) у 402 пациентов, которые получили от 1 до 3 линий предшествующей терапии, включая ингибиторы протеасомы. Как показало исследование, селинексор/бортезомиб/дексаметазон значительно увеличили медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению с Vd (13,93 мес. против 9,46 мес., HR= 0,70, 95%CI= 0,53-0,93; p=0,0075), но это преимущество было менее очевидным у пациентов, ранее получавших (HR= 0,78; 95% CI= 0,58-1,06), чем у не получавших ингибиторы протеасомы (HR= 0,26; 95% CI= 0,11-0,60). Обращала на себя внимание более высокая результативность селинексора среди пациентов с del(17p) (HR= 0,38; 95% CI= 0,31-0,86) и гораздо меньшая при выявлении t(14;16) (HR= 1,46; 95% CI= 0,45-4,80). Среди НЯ (≥ 3 ст.) следует отметить тошноту (8%), рвоту (4%), жидкий стул (6%), катаракту (9%), а также тромбоцитопению (39%). Однако частота прекращения терапии в группах больных существенно не различалась.

Исследование фаза 3 BELLINI [40] посвящено оценке эффективности и безопасности применения Vd и Vd + венетоклак (ингибитор BCL2) у 291 пациентов, которые получили от одной до трех предыдущих линий терапии. При медиане наблюдения 18,7 мес., медиана PFS в группе применения Ven+VD составила 22,4 мес., а в группе Vd – 11,5 мес. Пациенты, получавшие венетоклак, достигли более высокого ответа (82% против 68% соответственно; P =0,008), очень хороший частичный ответ (охЧО) или выше (59% против 36% соответственно; P <0,001), частота полного ответа (ПО) или выше (26% против 5% соответственно; P <0,001) и более низкий МОБ-уровень негативности (<10<sup>-5</sup>) (13% против 1% соответственно; P <0,001) по сравнению с плацебо. Медиана общей выживаемости не была достигнута и была очень схожей между группами лечения (HR= 1,474; P =0,147). Особенностью результатов является выявленное преимущество в выживаемости без прогрессирования в группе больных ММ при применении Vd + венетоклак у пациентов с транслокацией t(11;14) (HR= 0,11; 95%CI =0,02-0,56; p=0,0040) и у пациентов с высокой экспрессией BCL2 (HR =0,24; 95% CI =0,12-0,48; p<0,0001). Обращало на себя внимание достижение МОБ-негативного статуса при использовании венетоклакса (19% против 0%) в группе пациентов с t(11;14) или высоким уровне экспрессии BCL2. Напротив, у пациентов без t(11;14) и при низком уровне экспрессии BCL2, mPFS существенно не различалась между двумя группами больных. Более того в группе

больных с венетоклаксом наблюдалась повышенная смертность (21% vs 11%), в основном из-за более высокой частоты тяжелых инфекций (14% vs 2%, септический шок и пневмония) [42].

Наконец, результаты исследования CANDOR [23], в котором KD сравнивали с Dara-KD (даратумумаб плюс карфилзомиб плюс дексаметазон), не показали статистически значимой разницы в выживаемости без прогрессирования между группами лечения пациентов с одной предшествующей линией терапии (HR= 0,68; 95% CI =0,40-1,14; p=0,37) или пациентов без рефрактерности к леналидомиду (HR= 0,74; 95% CI= 0,49-1,11; p=0,15). В то же время у пациентов с предшествующим лечением ингибиторами протеасомы режим Dara-KD значимо улучшил PFS (HR =0,61; 95% CI =0,45-0,84; p=0,065).

Аналогичные результаты получены в исследовании ИКЕМА. Существенной разницы в выживаемости без прогрессирования между группами пациентов, получавших KD или Isa-KD, у пациентов с одной предшествующей линией терапии (HR =0,59; 95% CI =0,31-1,12), у пациентов, не рефрактерных к леналидомиду (HR =0,45; 95% CI =0,15-1,35), и у пациентов с предыдущим лечением ингибиторами протеасомы (HR= 0,56; 95% CI =0,31-1,04) обнаружено не было [24]

Суммирующие результаты испытаний фазы 3 у пациентов с множественной миеломой, не рефрактерной к леналидомиду, включая анализ подгрупп у пациентов с одной линией предшествующей терапии, представлены в таблице 2. Рекомендации по первому рецидиву у пациентов с заболеванием, не рефрактерным к леналидомиду, показаны на рисунке 1.

Возможным вариантом лечения (как терапия спасения) для больных ММ, получивших в первой линии терапии триплеты на основе бортезомиба и/или леналидомида с последующей АутоТГСК, является повторная АутоТГСК. Опубликованы два проспективных исследования по оценке эффективности повторной АутоТГСК. Первое (BSBMT/UKMF Myeloma X) многоцентровое исследование фазы 3 проведено в Великобритании [43]. В исследование включены пациенты с ММ, с рецидивом после предыдущей АутоТГСК (длительность ремиссии до рецидива - 24 мес.). В качестве реиндукционной терапии все они получили до 4 циклов программы PAD (бортезомиб+адриамицин+дексаметазон). Выделено 2 группы больных: в 1 группу вошли 174 пациента, которым выполнена повторная АутоТГСК, во 2-ю – 85 больных, которым был назначен циклофосфамид (400 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 12 недель). Представляя результаты заключительного анализ, авторы обращают внимание на существенное преимущество АутоТГСК перед циклофосфамидом. Так, время до прогрессирования заболевания в 1 группе больных составило 19 мес., а во 2 группе – 11 мес. (p<0,0001). Медиана OS составила 67 мес. и 52 мес. соответственно (p=0,0169), а время до второго прогрессирования заболевания – 67 мес. против 35 мес. (p<0,0001).

**Подгрупповой анализ безрегрессивной выживаемости больных, получивших одну линию предшествующей терапии по результатам многоцентровых рандомизированных исследований 3 фазы.**

Общая популяция				Одна предшествующая терапия		
	n	Me PFS, мес. (95% CI)	HR (95% CI);* p	n	Me PFS, мес. (95% CI)	HR (95% CI);* p
ASPIRE		-	0,69 (0,57–0,83); <0,0001	-	-	0,69 (0,52–0,94); 0,012
Rd группа	396	17,6 (15,0–20,6)	-	157	17,6 (15,0–22,2)	-
KRd группа	396	26,3 (23,3–30,0)	-	184	29,6 (23,2–33,5)	-
TOURMALINE-MM 1		-	0,74 (0,59–0,94); 0,012	-	-	0,83 (0,63–1,20); NA
Rd группа	362	14,7, NA	-	217	NA	-
IRd группа	360	20,6, NA	-	224	NA	-
POLLUX	-	-	0,44 (0,35–0,54); <0,0001	-	-	0,42 (0,30–0,57); <0,0001
Rd группа	283	17,5 (13,9–20,8)	-	146	19,6, NA	-
DRd группа	286	45,8 (34,1–NE)	-	149	53,3, NA	-
ELOQUENT-2	-	-	0,70 (0,57–0,85); 0,0004	-	-	0,75 (0,56–1,00); NA
Rd группа	325	14,9 (12,1–17,2)	-	159	NA	-
Elo–Rd группа	321	19,4 (16,6–22,2)	-	151	NA	-
ENDEAVOR	-	-	0,53 (0,44–0,65); <0,0001	-	-	0,45 (0,33–0,61); <0,0001
Vd группа	465	9,4 (8,4–10,4)	-	229	10,1, NA	-
Kd группа	464	18,7 (15,6–NE)	-	231	22,2, NA	-
CASTOR	-	-	0,31 (0,25–0,39); <0,0001	-	-	0,22 (0,15–0,31); <0,0001
Vd группа	247	7,1 (6,2–7,9)	-	113	7,9, NA	-
DVd группа	251	16,7 (12,3 до NE)	-	122	27,0, NA	-
OPTIMISM	-	-	0,61 (0,49–0,77); <0,0001	-	-	0,54 (0,36–0,82); 0,0027
Vd группа	278	7,1 (5,9–8,5)	-	115	11,6 (7,5–15,7)	-
PVd группа	281	11,2 (9,7–13,7)	-	111	20,7 (15,1–28,0)	-
BOSTON	-	-	0,70 (0,53–0,93); 0,0075	-	-	0,63 (0,41–0,96); NA
Vd группа	207	9,4 (8,1–10,8)	-	99	NA	-
SVd группа	195	13,9 (11,7–NE)	-	99	NA	-
CANDOR	-	-	0,63 (0,46–0,85); 0,0027	-	-	0,68 (0,40–1,14); 0,1479
Kd группа	154	15,8 (12,1–NE)	-	67	NA	-
DKd группа	312	NR (NE)	-	133	NA	-
IKEMA	-	-	0,53 (0,32–0,89); 0,0007	-	-	0,59 (0,31–1,12); NA
Kd группа	123	19,1 (15,8–NE)	-	-	NA	-
Isa–Kd группа†	179	NR (NE)	-	79	NA	-
BELLINI	-	-	0,63 (0,44–0,90); 0,010	-	-	0,75 (0,45–1,26); NA
Vd группа	97	11,5 (9,6–15,0)	-	44	11,4 (9,0 –NE)	-
Vd +венетоклакс	194	22,4 (15,3–NE)	-	91	22,4 (12,2–NE)	-

Примечание. DKd=даратумумаб+карфилзомиб+дексаметазон; DRd=даратумумаб+леналидомид+дексаметазон; DVd=даратумумаб+бортезомиб+дексаметазон; Elo–Rd=элотузумвб+леналидомид+дексаметазон; HR=отношение шансов; IRd=иксазомиб+леналидомид+дексаметазон; Isa–Kd=изатуксимаб+карфилзомиб+дексаметазон; Kd=карфилзомиб+дексаметазон; KRd=карфилзомиб+леналидомид+дексаметазон; NA=не доступно; NE=не оценивалось; NR=не достигнуто. PFS=безрегрессивная выживаемость; PVd=помалидомид+бортезомиб+дексаметазон; Rd=леналидомид+дексаметазон; SVd=селинексор+бортезомиб+дексаметазон; Vd=бортезомиб+дексаметазон; \*HR (95% CI) - дано для двух групп лечения в каждом исследовании. †Один пациент в группе изатуксимаб плюс карфилзомиб плюс дексаметазон ранее подвергался воздействию даратумумаба, но не был невосприимчив к этому антителу

Результаты второго исследования (GMMG фаза III) опубликованы в 2021 г. В исследование включено 282 пациента с ММ в возрасте 18-75 лет с 1-3 рецидивом (длительность ремиссии  $\geq 12$  мес.). После проведения больным 3 реиндукционных циклов Rd (леналидомид+дексаметазон), их разделили на 2 группы: основную и контрольную. Больным основной группы выполнена АутоТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом по 10 мг/день в течение 6 мес. Больные контрольной группы получали терапию Rd (2 основных, затем в виде непрерывной терапии в течение 6 мес.). [44].

Промежуточному анализу доступны результаты лечения 277 больных. Как выяснилось различия в показателях PFS и OS между группами нет. При медиане наблюдения, равной 36,8 мес. (от рандомизации), медиана PFS составила 20,7 мес. в основной группе и 18,8 мес. – в контрольной (HR=0,87; 95%CI=0,65–1,16; p=0,34). Медиана OS также достоверно не различалась между группами (не достигала в группе трансплантации против 62,7 мес. в контрольной группе; (HR=0,81; 95% CI =0,52-1,28; p=0,37). Однако авторы обращают внимание на то, что 41 (29%) пациент в трансплантационной группе не получили АутоТГСК из-за раннего прогрессирования заболевания, нежелательных явлений или отказа больного, что и могло быть причиной сходных показателей. Поэтому авторами был проведен повторный анализ результатов лечения больных, но исходной точкой отсчета послужил момент выполнения больным высокодозной химиотерапии и АутоТГСК (основная группа) и завершения 5 цикла терапии по схеме Rd (контрольная группа), что позволило выявить некоторое преимущество АутоТГСК. Так, медиана PFS составила 23,3 в основной группе и 20,1 мес. в контрольной (HR= 0,74; 95% CI = 0,52-1,04; p=0,09), а медиана OS не достигнута в основной группе больных и составила 57 мес. в контрольной (HR= 0,56; 95% CI =0,32-0,99; p=0,046).

Еще одно исследование, требующее осмысления - проспективное исследование EMN011/НО114, в котором использован триплет Kpd (помалидомид комбинировали с карфилзомибом и дексаметазоном) [45]. Это исследование фазы 2 было разработано для пациентов с рефрактерным заболеванием или первым прогрессированием после первой линии терапии в рамках исследования EMN02. Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы - подходящие и не подходящие для АутоТГСК. После четырех 28-дневных циклов реиндукционной терапии триплетом Kpd, пациентам или выполняли АутоТГСК, если они не получали ее в качестве первой линии терапии (подходящие для АутоТГСК), или проводили четыре дополнительных цикла карфилзомиб+помалидомид+дексаметазона (всего восемь циклов) (не подходящие для АутоТГСК). При достижении стабилизации заболевания или лучшего ответа, больных переводили на 28-дневные циклы лечения помалидомидом с или без дексаметазона до прогрессирования. Анализ первых результатов по-

казал, что ответы на Kpd были быстрыми, со средним временем достижения наилучшего ответа в течение 2 мес. При медиане наблюдения 16,3 мес., медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 месяцев, но с лучшим исходом у пациентов с цитогенетическим профилем стандартного риска, чем у пациентов с высоким риском и у пациентов, которые не получали в первой линии терапии АутоТГСК.

Основываясь на представленных выше результатах, эксперты Американской и Европейской ассоциации трансплантации костного мозга предложили считать вторую АутоТГСК возможным методом лечения любого пациента с первым рецидивом ММ, после первичной терапии, включающей АутоТГСК, но с длительностью ремиссии до рецидива > 18 мес. [46]. Однако эта рекомендация была подготовлена до широкого использования леналидомида в качестве поддерживающей терапии после АутоТГСК-1 до прогрессирования или по крайней мере в течение не менее 2 лет. На сегодняшний день убедительных доказательств определяющей роли повторной АутоТГСК у пациентов, получающих длительно поддерживающую терапию леналидомидом после АутоТГСК-1, нет. Однако считается, что АутоТГСК в качестве терапии «спасения» при первом рецидиве является одной из возможных опций, если она не выполнялась ранее. В исследованиях IFM2009 и EMN02 использование АутоТГСК у пациентов, которые не получали ее при первой ремиссии, приводило к сходным результатам между теми, кто получал аутоТГСК при первой ремиссии или рецидиве [1]. Проведение АутоТГСК во второй линии является логическим подходом и для пациентов, которые рецидивируют после первичной терапии, включающей в себя АутоТГСК с последующей поддержкой леналидомидом и продолжительностью ремиссии 36 месяцев (!) [47].

Использование повторной индукции является предметом обсуждения, поскольку проспективного исследования по этому вопросу не проводилось. Анализ ретроспективных исследований показывает, что использование реиндукции не приносит пользы для выживаемости [48]. В то же время, режим, не содержащий леналидомид, но включающий ингибитор протеасомы, является разумным для тех, кто получал поддерживающую терапию леналидомидом (в исследовании EMN011 использовалась повторная индукция Kpd); однако в случае рецидива, вызванного только биохимическими факторами, возможен переход непосредственно на высокие дозы мелфалана.

### **Лечение рецидивирующих/рефрактерных форм ММ после двух или более предшествующих линий терапии**

Лечение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших две или более предшествующих линий терапии, становится особенно сложным. Леналидомид и бортезомиб часто используются как в первой, так и во второй линии терапии. Моноклональные антитела (например, дара-

тумумаб и элутузумаб) и карфилзомиб также все чаще используются в первых двух линиях терапии. Следовательно, во время второго рецидива все агенты, рассмотренные, но не использованные при первом рецидиве, могут быть назначены снова. И еще один вариант - возможность участия такого пациента в клиническом исследовании.

В несколько исследований фазы 3 были включены пациенты, которые получили две или более предыдущих линий терапии. В случае прогрессирования ММ после лечения бортезомибом и леналидомидом, рассматривается возможность применения помалидомида плюс дексаметазона, что основано на результатах рандомизированного исследования MM-003 [49]. 302 пациента были распределены случайным образом для получения помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона (группа Pd) или только высокие дозы дексаметазона (группа D). После медианы наблюдения 10,0 мес. mPFS в группе больных, получавших Pd, составила 4,0 мес. (95% CI= 3,6-4,7), в то время как при использовании D - 1,9 мес. (CI= 1,9-2,2).

В последующем, в исследовании ICARIA, эта комбинация (Pd) была дополнена изатуксимабом (Isa-Pd) [50]. Pd и Isa-Pd были назначены пациентам, ранее получившим две или более линии терапии, включая леналидомид и ингибиторы протеасомы. Примечательно, что 284 (92%) из 307 пациентов были рефрактерны к леналидомиду, а 301 (98%) - не восприимчивы к последней линии терапии. При медиане наблюдения 11,6 мес., mPFS (первичная конечная точка) составила 11,5 мес. в группе Isa-Pd и 6,5 мес. - в группе Pd (HR 0,59; 95% CI 0,44-0,81; p=0,0010) (табл. 3). Схема Isa-Pd одобрена для взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили по крайней мере две предыдущие линии терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасомы, и продемонстрировали прогрессирование заболевания на последней линии терапии (рис.1).

В двух исследованиях CANDOR [23] и IKEMA [24], терапия по протоколу Kd была усилена анти-CD38 моноклональными антителами - даратумумабом (D-Kd) или изатуксимабом (Isa-Kd). В оба исследования вошли пациенты, которые получили две или более линий предшествующей терапии. Анализ, проведенный в исследовании CANDOR [23], показал отчетливое преимущество выживаемости без прогрессирования при использовании трехкомпонентной схемы D-Kd (HR =0,61; 95% CI=0,45-0,84). Аналогичным образом, в исследовании IKEMA [24] продемонстрированы преимущества в выживании без прогрессирования триплета Isa-Kd перед Kd (HR= 0,48; 95% CI= 0,29-0,78).

Две другие комбинации на основе моноклональных антител также могут эффективно применяться у пациентов с прогрессированием ММ, получивших по крайней мере две предшествующие линии терапии, что подтверждается результатами исследования фазы 2. В рандомизированном исследовании ELOQUENT-3 [51] пациентов с прогрессией ММ, получивших две

предшествующие линии терапии, случайным образом распределили на лечение элутузумабом в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Elo-Pd) (n=60), либо помалидомидом в сочетании с дексаметазоном (Pd) (n=57). После 9 месяцев наблюдения mPFS достигла 10,3 мес. в группе Elo-Pd и только 4,7 мес. - в группе Pd (HR= 0,54; 95% CI= 0,34-0,86; p=0,0080) (см. табл. 3).

Во втором исследовании EQUULEUS (MMY1001) [30] оценена эффективность триплета DPd (даратумумаб плюс помалидомид плюс дексаметазон) у 103 пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ММ, получивших 4 (медиана) предшествующих линий терапии. 71% больных были невосприимчивы как к иммуномодулирующему агенту, так и к ингибиторам протеасомы. При медиане наблюдения 13 мес., mPFS достигла 8,8 мес., а медиана OS - 17,5 мес. Общий ответ составил 60,2%, а при двойной рефрактерности - 57,5%. Эффективность и безопасность DPd были дополнительно подтверждены в исследовании MM-014 фазы 2 (ответ 77,7% при медиане наблюдения 17,2 мес.). У большинства пациентов, получавших лечение DPd в EQUULEUS и MM-014, наблюдалась нейтропения любой степени тяжести, причем 64-77% имели 3/4 степень.

Грани возможностей даратумумаба существенно раздвигаются в связи с получением новой формы - препарата для подкожного введения, показавшему сходную эффективность с препаратом для внутривенного введения. Основанием послужили результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования 3 фазы Columbia у пациентов с РРММ. Выделено 2 группы: 1 группа получала даратумумаб в виде длительной внутривенной инфузии (в/в) в стандартном режиме (n=259), 2-я - подкожно (п/к) 1800 мг в аналогичном режиме (n=263) [52,53]. Медиана предшествующих линий терапии была равна 4, при этом 100% пациентов получали и ингибиторы протеасомы, и иммуномодуляторы, включая двойную рефрактерность; 17% пациентов, получавших даратумумаб в/в, и 26% пациентов, получавших даратумумаб п/к, исходно имели высокий цитогенетический риск. При медиане (диапазоне) продолжительности последующего наблюдения 13,7 (0,03-19,4) мес., mPFS была сходной между даратумумабом для п/к введения (5,6 мес.) и даратумумабом для в/в введения (6,1 мес.). Медиана OS при подкожном введении составила 28,2 мес. и 25,6 мес. - при в/в способе введения; 12-месячная выживаемость, после 13,7 мес. наблюдения, составила 73,5% и 72,1% соответственно. С практической точки зрения, важным представляется использование фиксированной дозы даратумумаба для п/к введения, которая равна 1800 мг. Причем были тестированы 2 дозы - 1200 мг и 1800 мг. Выяснилось, что при медиане наблюдения 5,2 месяца общий ответ составил 25,0% в группе больных с дозой 1200 мг. При медиане наблюдения 8,3 месяца 42,2% пациентов, получавших даратумумаб в дозе 1800 мг, достигли ответа. Среди респондентов, получавших дозу 1800 мг, многие ответы со временем углубились. Причем установлено, что более высокая концентрация

даратумумаба для п/к введения у пациентов с массой тела ≤ 65 кг не оказывала клинически значимого влияния на эффективность и безопасность препарата.

Таким образом, не требуется рассчитывать индивидуальную дозу даратумумаба исходя из массы тела пациента [54]. Профиль безопасности, как показано в исследовании, сопоставим между даратумумабом для п/к введения и даратумумабом для в/в введения. Частота НЯ, приведших к прекращению лечения, не различалась (8% в группе с в/в и 7% - п/к). Более того, зарегистрировано значимое снижение частоты инфузионных реакций при п/к по сравнению с в/в введением даратумумаба. Продолжительность п/к инъекции 3–5 минут, начиная с введения первой дозы, по сравнению с 3–7 часами при применении даратумумаба для в/в введения. Итогом этого исследования может быть очень важный вывод: даратумумаб можно использовать во всех комбинированных схемах терапии подкожно, что существенно снизит нагрузку на медицинский персонал и повысит комплаентность пациента к лечению.

Эффективность подкожной формы даратумумаба подтверждает фаза 3 исследования APOLO (NCT03180736; EMN14), в котором приняли участие 304 пациента, рефрактерных к леналидомиду и ингибиторам протеасом. 153 пациента получали 28-дневные циклы по схеме помалидомид+дексаметазон (Pd: помалидомид 4 мг внутрь в дни 1-21; дексаметазон 40 мг внутрь в дни 1, 8, 15 и 22 [20 мг для пациентов ≥75 лет]) и 151 больному схема Pd усилена даратумумабом еженедельно в 1-2 циклах, 1 раз в 2 недели - 3-6 циклы, а затем 1 раз в месяц до прогрессии - группа D-Pd).

Причем первые 7 больных получали даратумумаб в/в 16 мг/кг, а остальные подкожно 1800 мг совместно с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (гHuPH<sub>2</sub>O). 33 (11%) пациентов, вошедших в исследование, получили по крайней мере одну предыдущую линию терапии (медиана 2, диапазон 1-5), и 242 (80%) пациентов были устойчивы к леналидомиду. Основной конечной точкой была PFS. Результаты, впервые представлены на ASH-2020 [55]. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении D-Pd в целом была гораздо выше, чем Pd (12,4 мес. против 6,9 мес. (HR= 0,63; 95% CI= 0,47-0,85; p=0,0018). Риск прогрессии или смерти снижен на 37%. Среди больных, рефрактерных к леналидомиду, mPFS - 9,9 vs. 6,5 мес.; HR= 0,63). Число качественных ответов (≥ПО) для D-Pd против Pd составило 24,5% и 3,9%; ≥OxЧО - 51,0% и 19,6%. Триплет оказался высоко эффективен у больных с 2-3 линиями предшествующей терапии (HR= 0,66) и при высоком цитогенетическом риске (HR= 0,85). Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 ст. тяжести в группе D-Pd и Pd были нейтропения (68% против 51%), лейкопения (17% против 5%), лимфопения (12% против 3%), фебрильная нейтропения (9% против 3%) и пневмония (13% против 7%). Частота инфузионных реакций при использовании подкожного даратумумаба была низкой (6%, все 1-2 ст.), у 2% больных наблюдались реакции в месте инъекций (все 1 ст.). Показатели прекращения лечения из-за тяжелых нежелательных явлений в группах больных были сходными (D-Pd - 2%, Pd - 3%).

**Таблица 3**

**Эффективность лечения больных RРММ, получивших две или более линий предшествующей терапии по результатам клинических исследований**

	n	mPFS, мес. (95% CI)	*HR (95% CI) *, p
ICARIA Pd группа Isa-Pd группа†	- 153 154	- 6,5 (4,5–8,3) 11,5 (8,9–13,9)	0,9 (0,44–0,81); 0,001
ELOQUENT-3 Pd группа Elo-Pd группа	57 60	4,7 (2,8–7,2) 10,3 (5,6 - NE)	0,54 (0,34–0,86); 0,0078
EQUULEUS D-PD группа	103	8,8 (95% CI= 4,6–15,4)	-
STORM Sd группа	122	3,7 (95% CI= 3,0–5,3)	
DREAMM-2 Belantamab 2,5 мг/кг группа Belantamab 3,4 мг/кг группа	97 99	2,9 (95% CI =2,1–3,7) 4,9 (95% CI= 2,3–6,2)	NA
KarMMa Ide-cel группа	128	8,8 (95% CI =5,6–11,6)	-

*Примечание. Elo-Pd=элотузумаб+помалидомид+дексаметазон. HR=соотношение рисков. Ide-cel=идекабтагена виллейсел. Isa-Pd=изатуксимаб+помалидомид+дексаметазон. NA=не доступно. NE=не оценивалось. Pd=помалидомид+дексаметазон. PFS=беспрогрессивная выживаемость. Sd=селинексор+дексаметазон. \*HR (95% CI) дано для двух групп лечения в каждом исследовании. †Один пациент в группе изатуксимаб плюс помалидомид плюс дексаметазон ранее получал даратумумаб, но не был невосприимчив к нему.*

Результативность Pd, как сообщили R.C. Baz et al., можно повысить добавлением циклофосфида. Авторы представили данные исследования 2 фазы, в котором оценивалась эффективность помалидомида плюс циклофосфида плюс дексаметазона (PCd) в сравнении с Pd. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении PCd составила 7-9 мес. по сравнению с 4-6 мес. для подгруппы пациентов, получавших только помалидомид плюс дексаметазон [56].

**Новые лечебные опции для больных ММ с рецидивом/рефрактерностью или получивших 2 и более линии предшествующей терапии**

Прогноз пациентов с ММ, рефрактерной к ингибиторам протеасомы, иммуномодулирующим агентам и анти-CD38 моноклональным антителам вызывает озабоченность. Для пациентов с ММ, которые резистентны и/или не переносят ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы (бортезомиб и леналидомид) или получили ≥ 3 линий терапии, включая ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы, введен термин - «двойная рефрактерность» [3,57]. Медиана общей выживаемости этой категории больных не выше 11,2 мес., а медиана беспрогрессивной выживаемости – 5 мес. [57,58]. При рефрактерности к 2 различным ингибиторам протеасомы и 1 иммуномодулятору или 1 ингибитору протеасомы и 2 различным иммуномодуляторам у больного устанавливают «тройную рефрактерность». Следует обратить внимание на то, что к «тройной рефрактерности» теперь уже отнесли пациентов с ММ, рефрактерных к ингибиторам протеасомы, иммуномодуляторам и анти-CD38 моноклональным антителам [57,58]. Медиана общей выживаемости при этом не более 9,2 мес. [59]. У пациентов, невосприимчивых к 2 инги-

биторам протеасомы, 2 иммуномодулирующим препаратам и анти-CD38 моноклональным антителам устанавливают пента-рефрактерность, при которой медиана OS составляет всего 5,6 месяцев

В связи с тем, что в настоящее время в первой линии терапии больных ММ используется даратумумаб, то при первом рецидиве могут возникнуть сложности при выборе программы терапии. Кроме того, следует иметь ввиду возможность развития резистентности к даратумумабу. Механизмы резистентности к даратумумабу до конца не изучены. Имеются ограниченные данные о результатах лечения пациентов с рецидивом после терапии на основе даратумумаба в первой линии. Для пациентов, не получавших леналидомид (например, получавших Dara-VMP или Dara-VTD+аутоТГСК), разумными вариантами являются комбинации, содержащие леналидомид плюс ингибиторы протеасом (KRd или IRd или VRd) или другой класс моноклональных антител, таких как элотузумаб (Elo-Rd) (Рис. 2).

Среди дублетов Kd является вариантом, но эффективность в условиях резистентности к даратумумабу неизвестна. Для пациентов, прогрессирующих на Dara-Rd (невосприимчивых как к леналидомиду, так и к даратумумабу), вариантами являются комбинации на основе ингибиторов протеасом, такие как Kd и Pom-Vd, но об их активности в этих условиях известно мало. SVd является другим вариантом (но только 6% пациентов ранее принимали даратумумаб в бостонском исследовании), основанном на другом механизме действия селинекса (HR для PFS в небольшой подгруппе пациентов, рефрактерных к даратумумабу [n = 17], составило 0,49 против Vd). Можно рассмотреть другие комбинации, такие как VenVD (в случае выявления t(11;14), карфиломид, помалидомид дексаметазон (KPd), или карфил-

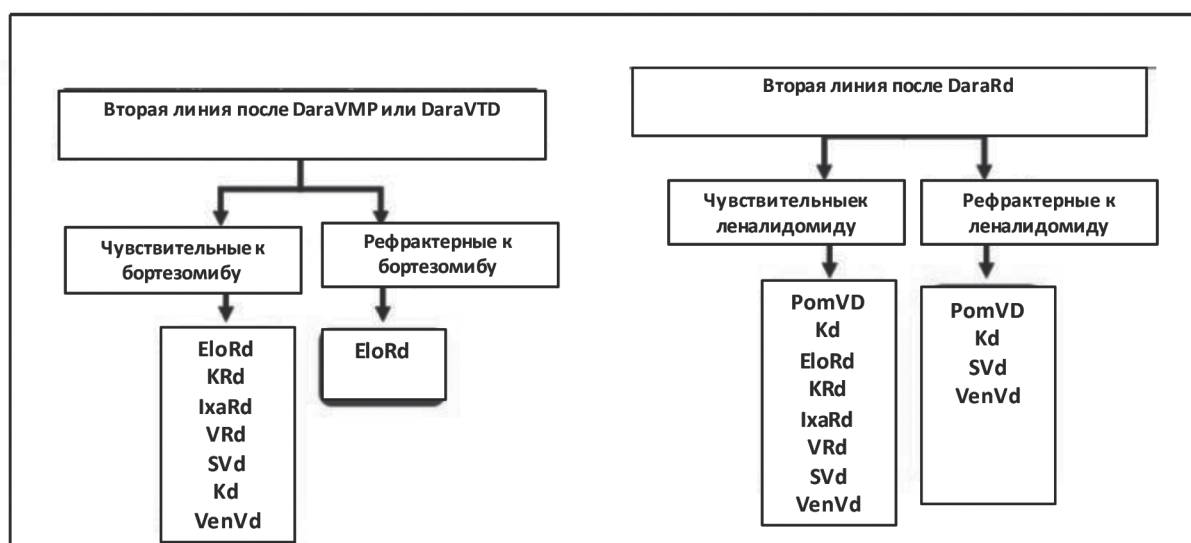
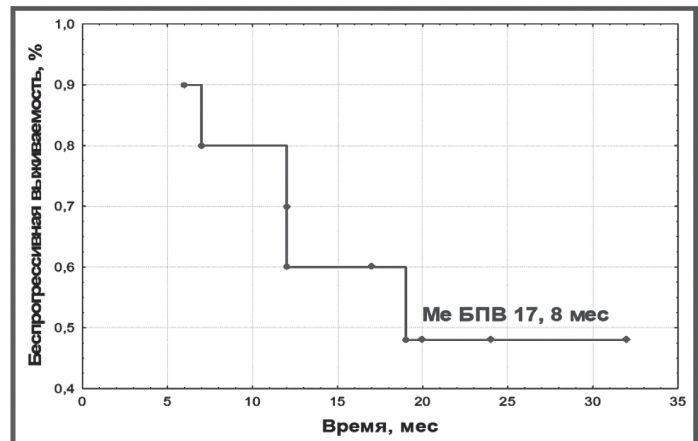
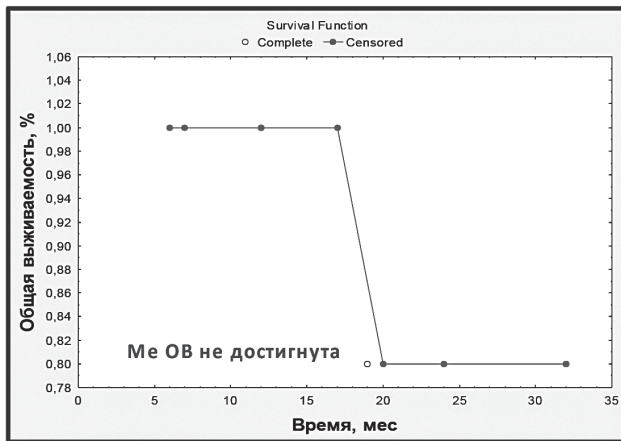


Рис. 2. Вторая линия терапии после даратумумаб-содержащих режимов терапии





**а** **б**  
 Рис. 3. Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость пациентов с РРММ, получавших даратумумаб в монорежиме.

зомиб, циклофосфамид и дексаметазон (КCyd); VCD или VMP также могут быть вариантами; режим, не содержащий ингибиторов протеасомы, с моноклональными антителами - Eo-Pd, хотя в исследовании ELOQUENT-3 очень немногие пациенты ранее получали даратумумаб. Есть некоторые доказательства того, что повторное лечение даратумумабом или продолжение лечения даратумумабом в рамках следующей линии терапии может быть эффективным (Рис. 2) [26,32,33,39,51,56].

При рефрактерных формах ММ, агрессивном течении заболевания, экстрамедуллярных плазмодитомах или плазмоклеточном лейкозе предлагается использовать интенсивные химиотерапевтические комбинации, такие как бортезомиб плюс дексаметазон плюс талидомид плюс цисплатин плюс доксорубин плюс циклофосфамид плюс этопозид (VDT-PACE) [60].

В двух исследованиях 2 фазы (GEN501 и SIRIUS) при рецидивах/рефрактерных формах ММ, двойной рефрактерности, применялся даратумумаб в монорежиме [61-63]. Суммарно в исследования были включены 148 пациентов различного возраста, в том числе  $\geq 75$  лет (11%), с высоким цитогенетическим риском, с числом линий предшествующей терапии от 2 до 14 (медиана 5), больные с установленной двойной рефрактерностью (87%). Более того, в оба исследования вошли пациенты с экстрамедуллярными плазмодитомами (у 12%  $\geq 1$ ), больные рефрактерные к карфилзомибу (39%) и помалидомиду (55%), т.е. с тройной и четверной рефрактерностью. Согласно комбинированному анализу двух исследований, общий ответ составил 31,1% ( $\geq$  ПО - 4,7%), медиана продолжительности ответа - 7,6 мес., медиана выживаемости без прогрессии - 4,0 мес., а у ответивших больных - 15 мес. Несмотря на тяжесть ММ, медиана общей выживаемости составила 20,5 мес.

Нами также оценена эффективность примене-

ния даратумумаба в монорежиме в дозе 16 мг/кг у больных с РРММ [5]. Даратумумаб вводился в дозе 16 мг/кг в виде внутривенной (в/в) инфузии после разведения 0,9 % раствором натрия хлорида: еженедельно - 1-8 неделя, 1 раз в 2 недели - 9 - 24 недели и в последующем (с 25 недели) один раз в месяц до прогрессии или неуправляемой токсичности. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 5 (диапазон 3-6). У 40% больных была установлена двойная рефрактерность к ингибиторам протеасомы и иммуномодулирующим препаратам. Частота общего ответа на даратумумаб составила 50%, включая 20% больных, достигших очень хорошей частичной ремиссии. У 10% больных получена полная ремиссия.

При периоде наблюдения за больными от 6 до 32 мес. (медиана 15 мес.), медиана общей выживаемости не достигнута, а медиана выживаемости без прогрессии - 17,8 мес. (Рис. 3).

Что касается пациентов с нарушением функции почек, то важно отметить, что в процессе лечения даратумумабом, наблюдалось улучшение функции почек. Так, у двух пациентов перед началом применения даратумумаба, клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин. В процессе терапии у одного больного удалось добиться ОхЧР, при этом клиренс креатинина увеличился более, чем в 3 раза и составил 70 мл/мин, т.е. зарегистрировано восстановление функции почек. У второго больного, с тройной рефрактерностью, при использовании даратумумаба клиренс креатинина повысился с 20 мл/мин до 40 мл/мин [5].

В исследовании ELOQUENT-3 фазы 2 элутузумаб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (EPd) продемонстрированы значительные преимущества PFS по сравнению применением дуплета Pd у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду и ингибиторам протеасомы, при двойной рефрактерности [51]. 84-90% пациентов имели заболевание, рефрактерное к леналидомиду, и 78-82% - реф-

рактерное к ингибиторам протеасомы; у 68-72% больных выявлена двойная рефрактерность. У пациентов, получавших EPd, риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 46%, а mPFS примерно в два раза выше, чем при применении Pd; преимущества PFS сохранялись у пациентов с двойной рефрактерностью, а также при высоком риске. Примечательно, что добавление элутузумаба к Pd не приводило к увеличению частоты нейтропении, инфекций или нежелательных явлений 3/4 степени. На основании этих данных, исследователи утверждают, что схема EPd представляет собой эффективный вариант лечения с обнадеживающей переносимостью для пациентов, подвергшихся воздействию или невосприимчивых к леналидомиду и бортезомибу.

Как обсуждалось ранее, панобиностат в сочетании с бортезомибом плюс дексаметазоном, на основе результатов исследования фазы 3 PANORAMA 1, может применяться в первом рецидиве [21]. Исследование фазы 2 PANORAMA 2 показало, что панобиностат эффективен в том числе, при устойчивости к бортезомибу, примерно, в 25% случаев [64]. Поэтому, когда пациенты с MM прогрессируют на ингибиторах протеасомы, а доступных терапевтических вариантов нет, добавление панобиностата к Vd может быть полезным.

В исследовании фазы 2 STORM у пациентов, ранее получавших (в монорежиме или в комбинированных схемах) бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид, даратумумаб или алкилирующие агенты и наблюдалась рефрактерность к одному ингибитору протеасомы, иммуномодулятору и даратумумабу (тройная рефрактерность), был использован селинексор в комбинации с дексаметазоном [65]. В исследование вошло 122 пациента, в том числе 65 (53%) с цитогенетическими аномалиями высокого риска (del(17p)/p53, t(4;14), t(14;16), 1q21. Число линий предшествующей терапии колебалось от 3 до 18 (медиана 7). У 117 (96%) больных зарегистрирована тройная рефрактерность. По результатам исследования частичный ответ или лучше был установлен у 32 (26%) больных, mPFS составила 3,7 мес. (см. табл. 3), а медиана общей выживаемости – 8,6 мес. Среди больных MM с рефрактерностью, общий ответ составил 25,3%, медиана продолжительности ответа – 3,8 мес. Одной из проблем, возникающей при применении селинексора, является его профиль безопасности: около 25% пациентов испытывали усталость 3 ст., наблюдалась желудочно-кишечная токсичность и тромбоцитопения, хотя эти побочные эффекты достаточно управляемы изменениями дозового режима и частоты назначения селинексора в поддерживающей терапии.

В исследовании 2-й фазы изучалось применение венетоклакса в комбинации с карфилзомибом/дексаметазоном у пациентов с РРММ, получавших от 1 до 3 предыдущих линий терапии и ранее не подвергавшихся воздействию карфилзомиба [66].

Из 49 включенных в исследование пациентов 57% были рефрактерны к ингибиторам протеасомы, 73% были рефрактерны к иммуномодуляторам и у 45% выявлена двойная рефрактерность. Общий ответ составил 75%, при этом 42% пациентов достигли, по крайней мере, ПО, а 60% - не менее, чем, очень хорошего частичного ответа. Преимущество венетоклакса в комбинации с карфилзомибом/дексаметазоном было зарегистрировано во всех анализируемых подгруппах, включая рефрактерность к ингибиторам протеасомы, иммуномодуляторам и двойную рефрактерность, а также у пациентов с высоким или стандартным цитогенетическим риском. У всех пациентов с t(11;14) ответ был выше. При медиане наблюдения 11,8 месяцев mPFS еще не была достигнута.

Мелфлуфен (мелфалан флуфенамид) – представляет собой цитотоксическое средство, усиленное пептидазой с целевой доставкой к опухолевым клеткам мелфалана. Это первый в своем классе липофильный алкилятор, конъюгированный с пептидами, который доставляет непосредственно в клетки MM цитотоксический препарат [67]. Препарат в комбинированных схемах рекомендован больным с рецидивирующей или рефрактерной MM, которые получили по крайней мере 4 предшествующие линии терапии и рефрактерны к ингибитору протеасомы, иммуномодулятору и анти-CD-38 моноклональному антителу. Эффективность мелфлуфена в сочетании с дексаметазоном протестирована в фазе 1/2 0-12-M1 исследовании [68] у пациентов с РРММ, которые получили ≥2 предшествующих линии терапии (включая леналидомид и бортезомиб) и были рефрактерными к последней линии терапии. Ответ составил 31%, контроль над опухолевым процессом получен у 49% больных. Медиана длительности ответа равнялась 8,4 месяца. Медиана PFS и OS составила 5,7 месяца и 20,7 месяца соответственно. Наиболее распространенными побочными событиями 3 или 4 ст. тяжести были тромбоцитопения (у 62% пациентов) и нейтропения (у 58% пациентов). Недавно завершено исследование HORIZON [69], в котором оценивалась эффективность мелфлуфена с дексаметазоном у пациентов, рефрактерных к помалидомиду, даратумумабу или к обоим препаратам. Из 157 пациентов (медиана 5 линий предшествующей терапии), вошедших в исследование, 119 (76%) были с тройной рефрактерностью, у 55 (35%) диагностировано экстрамедуллярное заболевание, а 92 (59%) были рефрактерны к предшествующей линии терапии, содержащей алкилирующие агенты. Общий ответ составил 29%, из них 26% - среди пациентов с тройной рефрактерностью. Медиана продолжительности ответа равнялась 5,5 мес., mPFS – 4,2 мес., медиана OS – 11,6 мес. (медиана наблюдения – 14 мес.). Мелфлуфен с дексаметазоном хорошо зарекомендовал себя при высоком цитогенетическом риске, экстрамедуллярной болезни, у пациентов, получавших

или рефрактерных к алкилирующим агентам. В исследовании фазы 1/2 ANCHOR мелфлуфен плюс дексаметазон назначался в комбинации с бортезомибом или даратумумабом пациентам, рефрактерных к иммуномодуляторам, ингибиторам протеасомы или двойной рефрактерности [70]. Выявлен 100% ответ в случае комбинации мелфлуфена с бортезомибом (n=5) и 82% - в комбинации с даратумумабом у пациентов, которые завершили по крайней мере 2 цикла терапии (n=11). Профили безопасности для обеих комбинаций были управляемыми, и наиболее распространенные НЯ включали тромбоцитопению, нейтропению, анемию и пневмонию.

Таким образом, возможные комбинации, которые могут быть использованы у тяжело предлеченных больных ММ: мелфлуфен + дексаметазон, мелфлуфен + бортезомиб, мелфлуфен + бортезомиб + даратумумаб, мелфлуфен + даратумумаб.

Новым модулятором цереблona E3 комплекса убиквитинлигазы является ибердомид, который обладает цитотоксической и иммуностимулирующей активностью у пациентов с ММ [71]. Доклинические исследования показали, что ибердомид обладает активностью у пациентов, рефрактерных к терапии иммуномодуляторами. В многоцентровом исследовании фазы 1b/2a ибердомид плюс дексаметазон были назначены пациентам с РРММ, которые ранее получили не менее 2 линий терапии, включая иммуномодуляторы и ингибиторы протеасомы. 66 пациентов, включенных в исследование, получили 5 (медиана) предшествующих линий терапии, и у всех пациентов прогресс наступил на или в течение 60 дней после их последней терапии. Ибердомид/дексаметазон хорошо переносились, и только 6 пациентов прекратили терапию из-за НЯ. Нейтропения 3/4 степени, анемия и тромбоцитопения наблюдались у 29%, 24% и 12% пациентов соответственно. Инфекции 3/4 степени были зарегистрированы у 26% пациентов. Ответы возникали на ранних стадиях и были длительными, при этом 30% пациентов оставались на терапии на момент анализа. Из 59 обследованных пациентов 32,2% достигли ответа, 49,2% продемонстрировали клиническую пользу (минимальный ответ или лучше) и 84,7% достигли контроля над заболеванием. Эффективность была одинаковой у пациентов с рефрактерностью к иммуномодуляторам, даратумумабу и помалидомиду. Трансляционные исследования ибердомида показали дозозависимую и экспозиционно-зависимую активность, что привело к увеличению дозы выше 1 мг. В исследовании Amatangelo M. et al. [72] вызывает повышенный интерес тот факт, что фармакодинамическая активность ибердомида не зависела от предшествующей рефрактерности к иммуномодуляторам, что подтверждает потенциальную роль этого средства в лечении пациентов, рефрактерных к леналидомиду или помалидомиду.

Новые лечебные опции для лечения рецидивов/

рефрактерных форм множественной миеломы ( $\geq$  тройная рефрактерность), на которые следует обратить внимание: конъюгаты моноклональных антител, CAR-T клеточная терапия и биспецифические антитела.

Антиген созревания В-клеток (BCMA; также известный как TNFSRS17) представляет собой трансмембранный белок, лишенный сигнального участка и содержащий богатые цистеином внеклеточные домены. BCMA задействован в патогенезе множественной миеломы и вместе с двумя родственными рецепторами BAFF-R и TAC1 является критически важным регулятором пролиферации и выживания В-клеток, определяющим их созревание и дифференцировку в плазматическую клетку. Плотность экспрессии BCMA на опухолевых миеломных клетках существенно выше, чем на нормальных плазматических клетках, поэтому BCMA является специфическим антигеном-мишенью множественной миеломы. Иммунологически обоснованная терапия, направленная на BCMA, обещает независимость от генетической неоднородности и генетического риска, даже у пациентов с множественной миеломой без других вариантов лечения [73]

Белантамаб мафодотин — конъюгат гуманизированного моноклонального антитела, таргетированного на В-клеточный антиген созревания (BCMA) и нагруженного цитотоксическим монометилауристатином фенилаланином (MMAF) — аналогом ауристатиона, оказывающего антимиотическое действие посредством разрушения микротрубочек. Белантамаб мафодотин связывается со всеми CD138+ и BCMA+ клеточными линиями множественной миеломы, обеспечивая таргетную доставку MMAF, который, после интернализации, связывается с тубулином и ингибирует его полимеризацию, что приводит к блокировке фазы G2/M клеточного цикла и индуцирует апоптоз злокачественных клеток путём активации каспаз 3,7 и 8 [74]. В исследовании DREAMM-1 фазы 1 оценивали безопасность и эффективность белантамаба у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ. Была определена оптимальная доза (3,4 мг/кг), которая назначалась в течение 16 циклов лечения. В часть 2 этого исследования были включены 35 пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ после трансплантации стволовых клеток, алкилирующих препаратов, ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. Использовалась рекомендуемая доза. Четырнадцать из этих пациентов ранее получили более 5 линий терапии. При медиане наблюдения 12,5 месяцев общая частота ответов (ЧОО) составила 60% (включая 2 строгих полных ответа и 3 полных ответа). Ответы были длительными и углублялись с течением времени, при этом медиана продолжительности ответа и PFS составили 14,3 месяца и 12 месяцев соответственно. У пациентов, которые были рефрактерны как к ингибиторам протеасом,

так и иммуномодуляторам, ЧОО составила 56%, а медиана выживаемости без прогрессирования - 7,9 месяцев. У пациентов, ранее не получавших даратумаб, ЧОО составила 71,4%, а mPFS - 15,7 месяцев [75,76]. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом белантамаба мафодотина, были тромбоцитопения (63%), нарушение зрения (51%) и кашель (40%). В целом, снижение дозы из-за НЯ произошло у 66% пациентов и чаще всего было вызвано ухудшением зрения. В общей сложности у 10 (29%) пациентов наблюдались реакции, связанные с инфузией, во время первой дозы. Тромбоцитопения продолжалась в среднем 8 дней и привела к 1 прекращению лечения и 7 снижениям или перерывам в приеме препарата. Нарушения со стороны роговицы включали затуманенное зрение, сухость глаз и светобоязнь и были зарегистрированы у 69% пациентов; 54% имели степень 1/2. Эти события продолжались в среднем 35 дней и привели к снижению дозы или перерывам в приеме у 46% и 49% пациентов соответственно. При медиане наблюдения 32,6 месяца все пациенты достигли очень хорошего частичного ответа или выше, а расчетная mPFS составила 17 месяцев. Средний интервал без лечения составил 16,9 месяца, и 2 пациента продолжали лечение в ПО без дополнительной терапии более 20 месяцев.

В рамках продолжающегося исследования DREAMM-2 фазы 2 [77,78] оценена эффективность двух разовых доз белантамаба мафодотина (2,5 мг/кг [n=97] и 3,4 мг/кг [n=99]). В исследование вошло 196 пациентов с множественной миеломой с числом линий предшествующей терапии более 4, с тройной рефрактерностью (рефрактерных к ингибиторам протеасом, иммуномодуляторам и анти-CD38 моноклональному антителу). Общая частота ответов составила 31% для дозы 2,5 мг/кг и 34% для дозы 3,4 мг/кг. Причем ЧОО не зависела от числа линий предшествующей терапии и степени рефрактерности. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,9 мес. в группе 2,5 мг/кг и 4,9 мес. в группе 3,4 мг/кг (см. табл. 3) [78]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 или 4 ст. тяжести были кератопатия, тромбоцитопения и анемия. Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании DREAMM-1, при использовании белантамаб мафодотина в дозе 3,4 мг/кг медиана выживаемости без прогрессирования была более длительной (12 мес.) по сравнению с исследованием DREAMM-2 (4,9 мес.). Однако в первом исследовании меньше было пациентов с устойчивостью к анти-CD38 моноклональным антителам, чем во второй фазе исследования [79].

Еще один чрезвычайно эффективный лечебный подход, зарекомендовавший себя у тяжело предлеченных больных ММ, - CAR-T клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором), которая объеди-

няет три типа терапии: клеточная терапия, иммунотерапия и генная терапия [80,81]. Речь идет о новой терапевтической парадигме, которая позволяет индивидуально подобрать лечение тяжело предлеченным больным ММ. Как указывалось выше, плотность экспрессии ВСМА на миеломных клетках существенно выше, чем на нормальных плазматических клетках. ВСМА необходим для выживания долгоживущих плазматических клеток костного мозга. Причем важно то, что большинство других клеток не экспрессирует ВСМА. Профиль экспрессии делает ВСМА хорошим кандидатом в качестве мишени для CAR-T клеточной терапии. Терапия CAR-T клетками является сложным процессом с несколькими стадиями: аферез лейкоцитов пациента; генетическая модификация Т-лимфоцитов в лаборатории; размножение модифицированных Т-клеток (экспансия в среде, обогащенной цитокинами); контроль качества клеточного препарата; криоконсервация; подготовка пациента (предварительная химиотерапия); инфузия; мониторинг.

Суть CAR-T -клеточной терапии заключается в извлечении Т-лимфоцитов из организма пациента посредством афереза — технологии, которая позволяет разделить кровь на компоненты и получить определенное количество лимфоцитов. Затем проводится их модификация вирусными векторами для экспрессии специфического CAR, чтобы они могли распознать и атаковать опухолевые клетки. Обязательным этапом является обогащение Т-клеток, которое выполняется до генетических модификаций с помощью вирусной или невирусной системы доставки генов. Затем проводится иммунофенотипический анализ для определения цитокинового и цитолитического профиля CAR-T-клеток. Позитивные CAR-T-клетки отбирают для размножения *ex vivo* в сосуде биореактора, содержащем среды, обогащенные факторами роста [82]. Когда необходимое количество будет получено, проводится возврат Т-клеток CAR пациенту, где они пролиферируют и нацеливаются на ММ-клетки.

CAR-модифицированные Т-клетки не требуют эндогенной активации или иммуностимулирующих сигналов и способны эффективно идентифицировать, связывать и лизировать опухолевые клетки. Для лечения пациентов с ММ был разработан ряд CAR-T-клеточных препаратов, и некоторые из них демонстрируют глубокие и длительные ответы даже у пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение. То есть это метод лечения, основанный на использовании собственных клеток пациента для разрушения опухолевых клеток. Гематологические опухоли, возникающие вследствие патологического изменения или злокачественного перерождения В-лимфоцитов, имеют общий признак — они экспрессируют на своей поверхности белок или антиген CD19. При развитии опухоли лимфоциты не могут распознавать антиген и, вследствие это-

го, не могут атаковать и препятствовать размножению опухолевых клеток. Как, оказалось, используя генную инженерию, можно перепрограммировать лимфоциты и ввести в них генную информацию, чтобы эти клетки экспрессировали на поверхности химерный антигенный рецептор, или CAR-T, который будет распознавать опухолевый антиген (CD19) и разрушать злокачественные клетки [83]. Этапы ведения больных включают переходную терапию до момента готовности CAR-T-клеток для инфузии. Индивидуально подобранная переходная химиотерапия проводится для контроля заболевания в течение 2–4 недель изготовления препарата [84]. Целью является максимально увеличить контроль заболевания, не ухудшая функцию органов и не вызывая токсичности, которые могут стать причиной того, что пациент не будет соответствовать критериям получения инфузии или не сможет перенести токсичность при возможном развитии синдрома выброса цитокинов (СВЦ). Интенсивность и состав переходной терапии определяются с учетом заболевания, предшествующей терапии, времени до планируемой инфузии, уже имеющейся токсичности.

Преимущество CAR-T-клеток по сравнению с обычными аутологичными Т-клетками заключается в том, что они могут идентифицировать антигены независимо от главного комплекса гистосовместимости. Антигены CD138, CD56, CD38 высоко экспрессируются на клетках множественной миеломы и также могут использоваться в качестве мишени для лечения CAR-T-клетками.

К препаратам на основе CAR-T-клеток, относятся идекабтагена виклейсел, орвакабтаген аутолейсел и цилтакабтаген аутолейсел, которые используются для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Эти препараты изготавливаются из аутологичных клеток, полученных от пациента методом афереза, и содержат химерный антигенный рецептор (CAR), действие которого направлено на ассоциированный с заболеванием линейный антиген (BCMA для множественной миеломы). Трансген CAR внедряется в клетки с использованием ретровирусного или лентивирусного вектора с дефектом репликации и содержит костимулирующую молекулу. Ранние клинические испытания CAR-T клеточной терапии показали обнадеживающие результаты при множественной миеломе.

В исследовании фазы 1 использовался идекабтаген виклейсел (ide-cel), который представляет собой Т-клеточную иммунотерапию, направленную на антиген созревания В-клеток (BCMA), генетически модифицированный аутологичный химерный антигенный рецептор (CAR), показанный для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после 4 или более предшествующих линий терапии, включая иммуномодулирующие средства, ингибиторы протеасом и моноклональные антитела против

CD38 [85]. В общей сложности 26 (79%) пациентов, получающих CAR-T клеточную терапию, были рефрактерными как к ингибитору протеасомы, так и к иммуномодулирующему агенту; шесть (18%) пациентов были рефрактерны к бортезомибу, карфилзомибу (индивидуально или в комбинированных схемах). У 45% больных заболевание высокого риска. С целью достижения лимфодеплеции пациенты получали флударабин и циклофосфамид до приема идекабтагена виклейцела. Лимфодеплеция как выяснилось, является важным этапом, так как создает «благоприятное» окружение для экспансии и выживания CAR-T-клеток *in vivo* (кратковременно снижает количество Т-супрессоров; повышает доступность гомеостатических цитокинов; увеличивает иммуногенность опухоли и снижает иммуносупрессию) [86,87].

У 33 обследованных пациентов, получавших идекабтаген виклейсел в дозах от  $50 \times 10^6$  до  $800 \times 10^6$  CAR-T-клеток, ЧОО составила 85% (ПО - 45%; сПО - 36%), и ответы часто возникали уже к концу 1 мес., в том числе в местах экстрамедуллярного поражения. Ответы были длительными, с медианой 10,9 месяцев, и часто углублялись с течением времени. Более высокие дозы идекабтагена виклейцела сопровождалась лучшим ответом. Для пациентов, получивших не менее  $150 \times 10^6$  CAR-T клеток, медиана выживаемости без прогрессии составила 11,8 месяцев. Шестнадцать пациентов были МОБ-отрицательными, и после медианы наблюдения 11,3 месяца у 14 пациентов наблюдались длительно сохраняющиеся ответы [85]. Наиболее частые нежелательных явлений, наблюдаемые при терапии идекабтагеном виклейцелом, носили гематологический характер и, как полагали, были в первую очередь связаны с лимфодеплетирующей химиотерапией. Синдром высвобождения цитокинов был зарегистрирован у 76% пациентов (70% 1/2 степени) и имел среднее время начала 2 дня и среднюю продолжительность 5 дней. СВЦ был успешно купирован с помощью тоцилизумаба или глюкокортикоидов, ни один из которых, по-видимому, не оказывал негативного влияния на экспансию CAR-T-клеток. Неврологические осложнения и инфекции имели место у 42% пациентов, получавших идекабтаген виклейсел.

В исследовании фазы 2 (KarMMa) принимали участие 140 пациентов РРММ, из которых 128 (91%) получили идекабтаген виклейсел при целевом уровне CAR-T-клеток  $150-450 \times 10^6$  [88]. Все пациенты ранее получили не менее трех линий терапии, включая иммуномодулирующее средство, ингибитор протеасомы и антитела к CD38. 107 (84%) из 128 пациентов были с тройной рефрактерностью, и все были невосприимчивы к последнему режиму терапии. При медиане наблюдения 13,3 мес. и при целевых уровнях дозы CAR-T-клеток ( $150, 300$  и  $450 \times 10^6$ ), общая частота ответа составила 73,4% (включая 33% пол-

ных ответов или лучше), медиана выживаемости без прогрессирования - 8,8 месяцев (табл. 3). Отрицательный статус по МОБ (10–5) был подтвержден у 79 % больных. Общие побочные эффекты включали нейтропению, анемию, тромбоцитопению и СВЦ. Продолжающееся исследование 3-й фазы CarMMA-3 напрямую сравнивает идекабтаген виклейцел со стандартными схемами триплетной терапии у пациентов с РРММ и прольет дополнительный свет на роль этого средства в лечении прогрессирующего опухолевого заболевания [89].

Цилтакабтаген аутолейцел (cilta cel/цилта-цел, JNJ-4528) — еще один препарат Т-клеточной терапии химерного антигенного рецептора (CAR-T), направляемой антигеном созревания В-клеток (BCMA). Сконструированный химерный рецептор содержит два BCMA-связывающих эпитопа (для повышения avidности), костимулирующий 4-1BB и сигнальный домен CD3z. Безопасность и эффективность цилтакабтагена аутолейцела, в исследовании 1b/2 CARTITUDE-1 (NCT03548207), оценена у 97 пациентов (58,8% мужчин; средний возраст 61,0 лет [диапазон 43-78]) с РРММ (29 в фазе 1b; 68 в фазе 2) [90-92]. Медиана продолжительности наблюдения составила 8,8 месяца (диапазон 1,5-20,4). Пациенты получили в среднем 6 предшествующих линий терапии (диапазон 3-18); 83,5% - 5 линий терапии, у 87,6% больных выявлена тройная рефрактерность, у 41,2% - пента-рефрактерность и 97,9% больных были рефрактерными к последней линии терапии. Для лимфодеплеции использовали циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> + флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней. Цилтакабтаген (медиана 0,73 ×10<sup>6</sup> CAR+ жизнеспособных Т-кл/кг) вводили в виде однократной инфузии. В фазу 1b вошло 29 больных с медианой предшествующих линий 5 (3-18); 76% получили 5 предшествующих линий терапии, у 86% больных выявлена тройная, у 31% - пента-рефрактерность и у 97% больных была рефрактерность к последней линии терапии [90,91].

Согласно опубликованным результатам исследования, ЧОО (первичная конечная точка) составила 100% (95% CI 88,4-98,3), с высокой частотой строгих полных ответов - 86% (95% CI 45,2-65,8), очень

хороших частичных ответов и выше - 97,0% (95% CI 22,9-42,2). У всех пациентов было достигнуто снижение уровня М-белка. Медиана времени до первого ответа составило 1,0 мес. (диапазон 0,9-5,8; 80,4% ≤1,0 месяца), а медиана времени до полного ответа или лучше составило 1,8 мес. (диапазон 0,9-12,5; 74,1% ≤3,0 месяца); ответы углублялись с течением времени. При наблюдении за больными в течение 2 лет ответ у большинства больных сохранялся (табл. 4) [90-92]. ОхЧО и глубина ответа не зависели от экспрессии BCMA на миеломных клетках на исходном уровне. Медиана продолжительности ответа не была достигнута. На 64-м ASH Usmani S.Z. [93] представлены обновленные данные. У пролеченных пациентов общий показатель ответа составил 98%. Частота полных ответов составила 78% (95% CI 68,8-86,1) при 18-месячном периоде наблюдения и 83% - при 22-месячном. Медиана продолжительность ответа составила 21,8 месяца.

Из 61 пациентов, оцениваемых по МОБ-статусу, 91,8% были МОБ-отрицательными при чувствительности 10<sup>-5</sup>. Отрицательный МОБ-статус сохранялся в течение ≥ 6 месяцев у 44,3% (27/61) человек и ≥12 месяцев у 18% (11/61) человек. Показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) составили 87,4% (78,9-92,7) и 93,8% (86,7-97,2) соответственно; медиана PFS и OS не достигнута [90-93]. Cilta-cel снизил риск прогрессии и смерти на 85% (HR =0,15; 95% CI= 0,08-0,29; p<0,0001) и риск смерти на 80% (HR= 0,20, 95% CI =0,09-0,41; p<0,0001). Показатели PFS и OS за 18 месяцев составили 66,0% (95% CI =54,9-75,0) и 80,9% (95% CI= 71,4–87,6) соответственно. У больных, достигших сПО 2-летняя PFS составила 71,0 % (95% CI= 57,6 – 80,9), медиана не достигнута (95% CI= 25,2 – NO). 18-месячные показатели PFS у пациентов, достигших устойчивого негативного МОБ-статуса в течение ≥6 месяцев и ≥12 месяцев, составили 96,3% (95% CI= 76,5–99,5) и 100% соответственно. У 60,5% пациентов через 2 года по-прежнему не наблюдалось прогрессирования заболевания. 2-летняя OS составила 74,0 % (95% CI =61,9 – 82,7), медиана OS не достигнута (95% CI =27,2 – NO).

**Таблица 4**

**Глубина ответа в разные сроки наблюдения за больными ММ, получивших CAR-T- клеточную терапию**

Наилучший ответ за все время проведения исследования	Медиана (1 год наблюдения)	Медиана (2 года наблюдения)
сПО, %	67%	83%

После инфузии cilta-cel во время исследования произошел 21 смертельный случай: 0 в течение первых 30 дней, 2 в течение 100 дней и 19 более чем через 100 дней после инфузии. Десять смертей были вызваны прогрессированием заболевания, 6 были связаны с лечением (по оценке исследователя) и 5

были вызваны НЯ, не связанными с лечением. Одному пациенту была проведена повторная терапия cilta-cel (по поводу прогрессирующего заболевания), и у него была достигнута стабилизация заболевания после повторного лечения без случаев нейротоксичности CAR-T-клеток.

Самыми частыми нежелательными явлениями были синдром выброса цитокинов (94,8%; 3-4 степень - 4,1%), нейтропения (90,7%; 3-4 степень - 90,7%), анемия (81,4%; 3-4 степень 68,0%) и тромбоцитопения (79,4%; 3-4 степень - 59,8%). Медиана времени до начала СВЦ составила 7,0 дней (диапазон 1-12), а медиана продолжительности 4,0 дня (диапазон 1-27). Клинические симптомы включали лихорадку, озноб, повышение артериального давления, тахикардию и развитие гипоксии, нарушение функции почек, печеночную и дыхательную недостаточность, гиперферритинемию, коагулопатию/ДВС-синдром. Отмечена взаимосвязь между объемом опухолевой массы и тяжестью СВЦ. Лечение обычно включало введение тоцилизумаба для блокирования интерлейкина 6, использовались антипиретики, дексаметазон, гидратация. Синдром нейротоксичности (ICANS), ассоциированный с иммунными эффекторными клетками, характеризовался спутанностью сознания, афазией, бредом, судорогами, энцефалопатией, повышением внутричерепного давления, был зарегистрирован у 20,6% пациентов.

Максимальная экспансия в периферической крови *cd45-RO* CAR+ Т-клеток достигла пика между 10-14-м днем. При индивидуальном наблюдении через 6 мес. у 22 пациентов уровень *cd45-RO* CAR+ Т-клеток был ниже уровня количественного определения (2 кл/мкл) в периферической крови, что свидетельствует о том, что персистенция CAR-T в периферической крови, по-видимому, не коррелировала с углублением ответа. На пике экспансии в периферической крови наблюдалась преимущественная экспансия CD8+ CAR-T-клеток. У 90% больных ММ не наблюдалось прогрессирования при медиане наблюдения в течение 9 месяцев. Причем, стоит отметить, что у ряда больных ответ сохранялся после исчезновения препарата *cd45-RO* из периферических тканей. Так, по результатам исследования CARTITUDE-1, у 27 из 29 пациентов не наблюдалось прогрессирования при медиане последующего наблюдения 6 месяцев.

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и нейротоксичность — самые частые НЯ при терапии CAR Т-клетками. Основная причина СВЦ - повышение концентрации воспалительных цитокинов вследствие уничтожения опухолевых клеток CAR Т-клетками. В крайней форме СВЦ реализуется как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов, сопровождающийся высокой смертностью. Возможная причина нейротоксичности - пассивная диффузия цитокинов в головной мозг либо миграция Т-клеток в ЦНС. В тяжелых случаях наблюдается отек головного мозга, кома, судороги [93-95]. Для лечения пациентов с тяжелым или угрожающим жизни СВЦ, индуцированным CAR Т-клеточной терапией, применяют тоцилизумаб (антагонист рецепторов ИЛ-6). При СВЦ, рефрактерном

к тоцилизумабу, может применяться метилпреднизолон (1–2 мг/кг в/в каждые 12 ч) [80]. В качестве третьей линии терапии при неэффективности тоцилизумаба и кортикостероидов, рассматривается применение ситуксимаба (антитело против ИЛ-6). Выраженность СВЦ можно уменьшить, вероятно, и путем применения препарата Анакинра, который представляет собой антагонист рецепторов ИЛ-1. Опосредуемая анакинрой блокада ИЛ-1 может обеспечить снижение тяжести, вызванной введением CAR Т-клеток, нейротоксичности, вследствие способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер.

Чтобы осознать эффективность CAR-T клеточной терапии, было инициировано исследование LocoMMotion, которое является первым проспективным исследованием реальных текущих стандартов оказания медицинской помощи пациентам с рецидивирующей и / или рефрактерной множественной миеломой [96]. В исследование вошли пациенты, получившие  $\geq 3$  предшествующих линий терапии, или двойной рефрактерностью; получившие ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, анти-CD38 моноклональные антитела, резистентные к трем классам лекарственных препаратов, с документированным прогрессированием или прогрессированием в течение предшествующих 6 мес. и рефрактерные/не ответившие на лечение последней линией терапии. 64,5% пациентов получили комбинированную терапию тремя и более препаратами. Медиана числа линий предшествующей терапии - 4,0 (диапазон, 1-20).

Общая частота ответов составила 29,8% (95%CI=24,2-36,0). Достигли  $\geq$  ПО 0,6 % (1 пациент). Медиана выживаемости без прогрессирования и OS составили 4,6 (95% CI =3,9-5,6) и 12,4 месяца (95%CI=10,3-NE). Нежелательные явления, возникшие во время лечения, отмечались у 207 (83,5 %) пациентов; у 131 (52,8 %) пациентов возникли НЯ  $\geq 3$  степени тяжести. В ходе исследования 19 пациентов (7,7 %) скончались от нежелательных явлений, возникших во время лечения [96].

Таким образом, преимущества CAR-T терапии очевидны. Наблюдаемые показатели ЧОО,  $\geq$  охЧО и  $\geq$  ПО были значительно выше в когорте терапии препаратом *cd45-RO* (цилта-цел). Пациенты, получившие *cd45-RO*, достигали ответа с вероятностью, большей в 3,12 раза по сравнению с реальной клинической практикой, и с вероятностью, большей в 5,67 раза достигали  $\geq$  охЧО. По результатам исследования CARTITUDE-1, 83% пациентов, получивших *cd45-RO*, достигли  $\geq$  ПО в сравнении с одним пациентом (0,6 %), по данным реальной клинической практики в исследовании LocoMMotion.

В эпоху многообещающих новых стратегий таргетной иммунотерапии множественной миеломы (ММ) первая серия клинических испытаний с CAR Т-клетками, нацеленными на специфичный

для плазматических клеток антиген созревания В-клеток (BCMA), показала отличные результаты. Причем обращает на себя внимание достижение не только длительного полного ответа, но и стабильного МОБ-негативного статуса на протяжении 6-12 мес. К настоящему времени мало что известно о долгосрочном потенциале и клональной стабильности введенных CAR-T клеток. В этой связи представляет интерес работа J. Joseph Melenhurst et al. [97], которые изучили длительно функционирующие CD19-перенаправленные Т-клетки с химерным рецептором антигена (CAR) у двух пациентов с хроническим лимфолейкозом, достигших полной ремиссии в 2010 году. По результатам исследования, CAR-T-клетки оставались обнаруживаемыми более десяти лет после инфузии, с устойчивой ремиссией у обоих пациентов. Примечательно, что у обоих пациентов появилась высокоактивированная популяция CD4+, доминирующая в популяции CAR-T-клеток в более поздние моменты времени. Этот переход был отражен в стабилизации клонального состава CAR-T-клеток с репертуаром, в котором доминировало небольшое количество клонов. Профилирование отдельных клеток показало, что эти длительно сохраняющиеся CD4+ CAR-T-клетки проявляют цитотоксические характеристики наряду с продолжающейся функциональной активацией и пролиферацией.

Безусловно, такие результаты привлекают внимание. CAR-T клеточная терапия – излечивающая терапия? Однако вряд ли можно делать вывод на 2 больных хроническим лимфолейкозом, необходимо накопление данных и дополнительные исследования.

Множественная миелома, как известно [1,3], гетерогенное клональное заболевание, поэтому в долгосрочной перспективе ММ, по-видимому, избегает терапии, из-за начальной низкой и гетерогенной экспрессии или снижения экспрессии BCMA; рецидивы неизбежны. Несколько других молекул, на которые нацелены CAR-T-клетки, высоко экспрессируются на клетках ММ, но многие из этих привлекательных мишеней экспрессируются также на других, иногда жизненно важных незлокачественных клетках, создавая серьезные риски для целевых, вне опухолевых побочных эффектов. Одной из проблем, связанных с использованием CAR-T-клеточной терапии, является потеря CAR-мишени по мере эволюции клеток ММ и развития механизмов резистентности к противомиеломной терапии [98]. Стратегии преодоления этой потери одной мишени включают комбинирование CAR-T-клеточной терапии или нацеливание на 2 независимые молекулы одновременно с одной CAR-терапией [98]. Двойное нацеливание на антиген Т-клетками CAR может быть использовано для установления ММ-специфичности Т-клеточной терапии CAR путем применения стратегии разделения двух Т-клеток CAR. В технологии split-dual CAR

первичная активация и сигналы совместной стимуляции для Т-клеток разделяются на два отдельно экспрессируемых CAR, которые направлены против двух тщательно отобранных антигенов, которые по отдельности не специфичны для опухоли, но в комбинации демонстрируют специфическую для опухоли экспрессию. Разделение первого и костимулирующего сигналов активации Т-клеток, таким образом, обеспечит специфичность к опухоли, поскольку Т-клетки, трансдуцированные двумя CAR, могут быть полностью активированы только в том случае, если оба CAR одновременно воздействуют на свои мишени на опухолевых клетках, но не в том случае, если они распознают только один из антигенов в нормальных тканях.

В недавнем исследовании фазы 1 были представлены данные двухцелевой терапии CAR-T-клетками, которая направляет Т-клетки как на BCMA, так и на CD38 [99]. У всех пациентов, вошедших в исследование, установлена РРММ. Больные получили по крайней мере 2 предшествующих линии терапии (включали ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы, или имели двойной рецидив или рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток). Промежуточный анализ 12 пациентов показал ЧОО, равную 83,3%, включая 5 полных ответов, 2 очень хороших частичных ответов и 3 частичных ответа. У части пациентов ПО сохранялся более 2 месяцев. Обращал на себя внимание высокий ответ, в том числе у пациентов с экстрамедуллярной болезнью. У 60% из общего числа респондентов сохранялась ремиссия. 8-недельные и 12-недельные данные PFS составили 90% и 77% соответственно. Синдром высвобождения цитокинов был зарегистрирован у 83,3% пациентов, в том числе у 33,3% пациентов в тяжелой форме. Никакой нейротоксичности не наблюдалось.

Еще один перспективный подход к лечению тяжелой предлеченных больных ММ связан с использованием биспецифических антител. Терапия на основе биспецифических антител позволяет воздействовать на несколько антигенов одним агентом. Биспецифические антитела должны распознавать одновременно 2 разных антигена. В качестве таргетного эпитопа на Т-клетках был выбран рецептор CD3. Результатом межклеточного взаимодействия является активация Т-лимфоцита против опухолевой клетки. Иммунный ответ в данном случае не ограничен рецепторами главного комплекса гистосовместимости, поскольку это аутологичные Т-клетки, не требующие дополнительной костимуляции. В отличие от CAR-T-клеток, биспецифические антитела представляют собой готовый лекарственный препарат, не требующий запуска производственного процесса для индивидуальных пациентов.

Теклистамаб – гуманизированное биспецифическое антитело (IgG4PAA), нацеленное как на антиген созревания В-лимфоцитов (BCMA), так и на ре-



цепторы CD3, экспрессирующегося на Т-клетках. В исследовании MajesTEC-1 (фаза I) участвовали 128 пациентов с РРММ в возрасте 70 лет и старше [100,101]. Использовалось ступенчатое увеличение разовой дозы теклистамаба от 0,3 до 720 мкг/кг внутривенно (n=84) и от 80 до 3000 мкг/кг подкожно (n=44). Премедикация применялась только для ступенчатых доз и первой полной дозы, далее применение стероидов не требовалось. В целом медиана возраста больных составила 64 года (диапазон 24–82), медиана числа линий предшествующей терапии - 6 (диапазон 2–14); 95%/79% больных получили или были рефрактерны к трем классам препаратов, 70%/38% - пяти классам препаратов и 91% больных рефрактерны к последней линии терапии. Нежелательные явления (в/в и п/к) включали анемию (55%), нейтропению (55%), тромбоцитопению (41%) и лейкопению (26%). Синдром высвобождения цитокинов наблюдался в 53%, лихорадка - в 28%, жидкий стул - в 24%, кашель - в 23%, слабость - в 23%, тошнота - в 22%, боли в спине - в 20% и головная боль - в 20% случаев. NY  $\geq 3$  степень тяжести выявлены у 39% больных; наиболее часто нейтропения (23%) и анемия (9%). По безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамике, в качестве оптимальной и рекомендуемой была признана доза для п/к введения равная 1500 мкг/кг (1,5 мг/кг). Медиана линий предшествующей терапии у больных, получивших рекомендуемую дозу, составила 5 (2–11). Рефрактерность к 3 классам препаратов имела место в 85% случаев, а к пяти - 36%. ЧОО составила 73 %, при этом  $\geq$ ПО - 40 %, а  $\geq$ охЧО - 58%. Общий ответ при тройной рефрактерности составил 70%, при пента-рефрактерности - 75% [99]. Разницы в развитии синдрома высвобождения цитокинов при в/в и п/к введении теклистамаба не обнаружено (54% и 57%, при рекомендуемой дозе - 64%). Причем только 1 и 2 степень, не было ни одного случая отмены теклистамаба. У 5% больных (все после в/в введения) наблюдалась нейротоксичность (2%  $\geq 3$  ст.), однако при рекомендуемой подкожной дозе (1500 мкг/кг) нейротоксичности не отмечено, и у 12% - инфузионные/инъекционные реакции.

Обновленные результаты MajesTEC-1 были представлены на ASCO-2022, включая дополнительных пациентов и наблюдение более одного года [102]. Всего в исследование включено 165 взрослых пациентов с РРММ. Средний возраст пациентов 64 года (диапазон 33–84 года) и 58% участников были мужчинами. Пациенты ранее получили по меньшей мере три линии терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и антитело против CD38. У 78% больных установлена тройная рефрактерность и у 30% - пента-рефрактерность. ЧОО составила 63% (95% CI=55,2-70,4), а у 39% пациентов наблюдался ПО выше, в том числе у пациентов высокого риска и с пента-рефрактерностью. На момент отсечения данных 67 из 104 пациентов, которые от-

ветили на терапию (64%), сохранили свои ответы, и продолжительность ответа была более 18 месяцев. Общая популяция продемонстрировала 12-месячную выживаемость без событий равную 68,5%, а у пациентов с полным ответом - 80% (95% CI=67,6-88,2). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,3 месяца. МОБ-негативный статус зарегистрирован у 26,7% больных, а среди больных с полным ответом - у 46,2%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекция (76%), СВЦ (72%), нейтропения (71%) и анемия (52%). Снижение дозы и прекращение приема препарата были редкими. СВЦ был управляемым, в основном 1-й степени (50%) или 2-й степени (21%), и в основном ограничивался повышающей дозой и первой полной дозой лечения. Все пациенты получали поддерживающие меры, 36% пациентов был назначен тоцилизумаб. Все случаи СВЦ полностью разрешились без прекращения лечения. Общая частота нейротоксических событий была низкой (в основном 1-й или 2-й степени, за исключением одного приступа 4-й степени, который произошел в контексте бактериального менингита во время седьмого цикла). Частым нейротоксическим событием была головная боль, которая наблюдалась у 8% пациентов. Прекращения лечения или снижения дозы в результате нейротоксических явлений не было.

В исследовании MegnetisMM-3 (фаза 2) оценена эффективность и безопасность монотерапии еще одного гуманизированного биспецифического антитела, которое также нацелено как на ВСМА и CD3 - элранатамаба у пациентов, которые невосприимчивы по крайней мере к одному ингибитору протеасомы, одному иммуномодулирующему препарату и одному антителу против CD38 [103]. Пациенты, вошедшие в исследование, получили от 2 до 12 предшествующих линий терапий. Медиана продолжительности лечения элранатамабом составила 9,57 недель (диапазон 0,1–46,1). Общий ответ составил 61%.

Рецептор 5D, связанный с G-белком (GPRC5D) идентифицирован как еще одна потенциальная мишень ММ, поскольку этот антиген экспрессируется на злокачественных клетках ММ с высокой плотностью, независимо от распределения ВСМА, и только на низких уровнях на В-клетках, здоровых плазматических клетках и волосяных фолликулах. Его функция, лиганд и его роль в развитии ММ недостаточно понятна, но повышенная экспрессия на клетках ММ по сравнению со здоровыми плазматическими клетками указывает на роль в злокачественности. Нацеливание на эту в значительной степени специфичную для ММ молекулу с помощью CD3 / GPRC5D биспецифических антител и CAR-T-клеток в доклинических условиях уже показало многообещающие результаты.

Талкветамаб - новое биспецифическое антитело против рецептора GPRC5D и CD3 [104,105]. В фазу I

исследования (MonumenTAL-1) эффективности и безопасности применения талкветамба вошло 184 пациента. Так же, как и в предыдущем исследовании, использовалось ступенчатое увеличение разовой дозы от 0,5 до 180 мкг/кг внутривенно (n=102) и от 5 до 800 мкг/кг подкожно (n=55). 30 больных во II фазе получили рекомендуемую дозу талкветамба 405 мкг/кг еженедельно п/к в течение 3 недель. Премедикация применялась только для ступенчатых доз и первой полной дозы, в последующем применение стероидов не требовалось. Пациенты получили 6 линий предшествующей терапии; все были рефрактерны к анти-CD38 моноклональным антителам, у 77% зарегистрирована тройная рефрактерность, у 20% - пента-рефрактерность и 87% были рефрактерны к последней линии терапии. Частота общего ответа при применении рекомендуемой дозы 405 мкг/кг, составила 70% (медиана наблюдения 6,3 мес.). У 8 респондентов продолжительность ответа >12 месяцев, при этом у 7 больных удалось добиться ≥ПО, у 3 пациентов продолжительность ответа превысила 2 года. Медиана времени до первого подтвержденного ответа 1 мес. Ответили 67% больных с тройной и 100% - с пента-рефрактерностью. Профиль безопасности при рекомендуемой дозе в целом соответствовал безопасности при более низких дозах. В первые 2 цикла наблюдалась цитопения (нейтропения в целом 67%, 3 ст. – 60%), которая разрешалась в течение ближайшей недели. СВЦ любой степени составил 68% (≥3 ст. - 0), нейротоксичность 1 или 2 степени - 7%.

Таким образом, талкветамб является готовым препаратом для перенаправления Т-лимфоцитов, нацеленным на GPRC5D, который требует ограниченного использования стероидов и обладает управляемым профилем безопасности в дозе 405 мкг/кг п/к 1 р/нед.

В исследовании фазы 1 изучался цевостамаб, который представляет собой биспецифическое антитело FcRH5xCD3 (BsAb) и способствует направленному на Т-клетки уничтожению клеток миеломы [10<sup>6</sup>]. Результаты исследования показали, что цевостамаб, обладает клинически значимой активностью у пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение. Ответы наблюдались при целевых уровнях дозы цевостамаба 20-198 мг, при этом обращается внимание на дозозависимое повышение клинической эффективности. Ответ был выше при уровне дозы 160 мг (54,5%), чем при уровне дозы 90 мг (36,7%). Медиана наблюдения среди всех респондентов (n=61) составила 8,1 месяца; медиана продолжительность ответа 15,6 мес.

Новый иммунотерапевтический подход к лечению рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы был представлен на Конгрессе Европейской гематологической ассоциации в 2022 г. Rodriguez Otero P. et al. [107]. Авторы использовали стероид сберегающий комбинированный режим

теклистамаб + даратумумаб. В исследование вошли больные ММ, получившие более 3 предшествующих линий терапии (включая ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты или имевшие двойную рефрактерность. У 58,5% больных установлена тройная рефрактерность. Число линий предшествующей терапии в среднем 6 (диапазон 2-17). Пациенты получали подкожно даратумумаб в дозе 1800 мг и теклистамаб в дозе 1,5–3 мг/кг один раз в неделю или каждые 2 недели. Наиболее распространенным НЯ был СВЦ (61%; все 1/2 степени); среднее время до его начала составило 2 дня, а средняя продолжительность - 2 дня. Другие НЯ включали нейтропению (54%; степень 3/4 50%), анемию (46%; степень 3/4 28%), тромбоцитопению (33%; степень 3/4 28%) и диарею (33%; степень 3/4 2%). У одного пациента выявлен синдром нейротоксичности 1-й степени. Среди 37 пациентов, у которых оценивался ответ, общая частота ответов составила 78% (29/37); у 27 пациентов (73%) был очень хороший частичный ответ. Результаты обнадеживающие и предполагают, что эту комбинацию следует использовать в дальнейших исследованиях.

#### **Заключение**

Парадигмы лечения ММ, как впервые диагностированной, так и рецидивов/рефрактерных форм заболевания, резко изменились за последнее два десятилетия из-за введения иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов протеасом, моноклональных антител. Причем иммунотерапия становится новым стандартом в лечении пациентов, и за последнее десятилетие она получила огромный рост и расширение показаний. Включение препаратов иммунологического действия, возможно, позволяет обойти внутренние механизмы резистентности клеток миеломы и стимулировать разрыв связи опухолевых клеток со стромой. Это, в свою очередь, привело к улучшению общей выживаемости пациентов с ММ, медиана которой приближается к 10 годам.

Первые результаты применения новых препаратов, обсуждаемых в этой и предыдущей статье [1], предполагают, что эта тенденция сохранится и позволит нам превратить ММ в хроническое заболевание, или даже добиться излечения. В то же время следует отметить, что уже сейчас выбор терапии на различных этапах течения заболевания становится сложной задачей, поскольку врачи стремятся обеспечить наиболее эффективный подход к борьбе с заболеванием, сбалансированный с минимальной токсичностью и сохранением качества жизни.

Понимание биологии заболевания, а также результаты испытаний фазы 3 позволили разработать некоторые общие принципы лечения ММ. Комбинации нескольких лекарств улучшают выживаемость как при впервые диагностированном заболевании, так и при рецидивах/рефрактерных формах, и это согласуется с открытием клональной гетерогенности и концепцией клональной эволюции при ММ.

Возможность добиться отсутствия минимальной остаточной болезни (т.е. максимальной эрадикации опухолевого клона) обеспечивает наилучший исход, особенно среди пациентов с ММ высокого риска, и поэтому для начальной терапии миеломы следует рассмотреть схемы и подходы к лечению, связанные с наиболее глубокими ответами.

В условиях рецидива в крупных исследованиях было изучено несколько комбинаций из 3 препаратов. При повторном использовании одного и того же препарата или класса препаратов следует обращать внимание на наблюдавшиеся ранее реакции и на профиль токсичности. Хотя дексаметазон по-прежнему остается частью многих современных схем лечения, вполне вероятно, что его использование будет продолжать сокращаться с включением новых препаратов, в частности, биспецифических антител. В дополнение к конкретным лекарственным препаратам при принятии решения о подходе к лечению необходимо учитывать несколько других характеристик заболевания. К ним относятся возраст, сопутствующая патология, соматический статус, стратификация риска заболевания, предпочтения пациентов, система социальной поддержки, логистика приема лекарств и, особенно в условиях рецидива, предшествующее воздействие лекарств и остаточные побочные эффекты. Существует много споров относительно идеальной продолжительности терапии, как при впервые диагностированной, так и при рецидивирующей миеломе. Однако большинство исследований продемонстрировали преимущество в выживаемости при продолжении лечения до прогрессирования. Текущие исследования оценивают роль терапии фиксированной продолжительности, продолжительность которой определяется достижением определенного уровня ответа (например, отрицательный МОБ) или до прогрессирования, до непереносимой токсичности. Те же вопросы возникают при рецидиве заболевания, но в настоящее время обычно используется режим приема нескольких препаратов в течение ограничен-

ного периода времени, а затем продолжается прием одного из препаратов в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования или плохой переносимости. То есть в любом случае, лечение должно быть длительным, непрерывным, никакой стоп-терапии!

Влияние новых агентов, обсуждаемых здесь, на будущие подходы к лечению трудно предсказать. Что ясно, так это то, что они будут играть определенную роль в дальнейшем лечении ММ. Их роль как части начальной терапии впервые диагностированного заболевания будет в значительной степени зависеть от уровня и продолжительности ответа, а также от того, сможет ли какой-либо из подходов частично или полностью заменить существующие 3- и 4-компонентные схемы, используемые в настоящее время в качестве начального лечения. Это, в свою очередь, будет зависеть от наблюдаемых реакций, а также от профиля токсичности. Иммунотерапия, особенно подходы, основанные на Т-клетках, CAR-T клеточная терапия, имеют большой потенциал для того, чтобы стать частью начального лечения, особенно в плане дальнейшего снижения бремени заболевания и возможной ликвидации заболевания после первоначального ослабления заболевания с помощью доступных в настоящее время схем лечения. Эти подходы изучаются в ходе текущих испытаний. В то же время остаются нерешенными вопросы лечения рецидивов ММ после CAR-T, а также отсроченных НЯ.

Поскольку эти новые методы лечения продолжают появляться, врачам необходимо привлекать подходящих пациентов с ММ к соответствующим клиническим исследованиям. Это даст пациентам доступ к наиболее эффективным доступным методам лечения и позволит улучшить долгосрочные результаты лечения пациентов. По мере того, как новые методы лечения и комбинированные схемы получают одобрение регулирующих органов, их необходимо активно внедрять в клиническую практику, принимая во внимание характеристики пациента и заболевания, а также цели терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть1)//Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, №2. – С. 4-26.
2. Fonseca R., Usmani S.Z., Mehra M. et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. - BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20. – P. 1087-1098.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК, 2016. – 504 с.
4. Dimopoulos M-A., Richardson P, Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma// Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. - Available online 10 January 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.01.005>Get rights and content.
5. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Мифтахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы//Клиническая онкогематология. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 25-32.
6. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. – Blood. – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
7. Richardson P.G., San Miguel J.F., Moreau P. et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. //Blood Cancer J. – Vol. 2018. – Vol. 8. – P. 109.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group.// Blood. – 2016. – Vol. 127, N 24. – P. 2955-2962.

9. Philippe Moreau, Shaji K Kumar, Jesús San Miguel et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group// *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. e105–e118.
10. McCarthy P.L., Holstein S.A., Petrucci M.T. et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3279–3289.
11. Jackson G.H., Davies F.E., Pawlyn C. et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial// *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 57–73.
12. Reece D.E., Masih-Khan E., Atenafu E.G. et al. Retrospective study of treatment patterns and outcomes post-lenalidomide for multiple myeloma in Canada.// *Eur J Haematol.* – 2021. – Vol. 107, N 4. – P. 416–427.
13. Nijhof I.S., Franssen L.E., Levin M.D. et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma.// *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – P. 2297–22306.
14. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы// *Биомедицинский журнал Medline.ru.* – 2011. – Т. 12. – С. 763–780.
15. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III// *Клиническая Онкогематология.* – 2014. – №2. – С. 137–174.
16. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 27–38.
17. Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial// *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1327–1337.
18. Moreau P., Joshua D., Chang W.J. et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study// *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31. – P. 115–122.
19. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma.// *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 754–766.
20. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M-V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients with multiple myeloma: four-year update of CASTOR// *Blood.* – 2019. – Vol. 134, Suppl 1. – P. 3192.
21. San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.// *Lancet Haematol.* – 2016. – Vol. 3. – P. e506–515.
22. Richardson P.G., Oriol A., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial// *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 781–794.
23. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study// *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 186–197.
24. Moreau P., Dimopoulos M., Mikhael J. et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study// *All-Virtual 62nd ASH Annual Meeting & Exposition; 5-8 декабря 2020, Abstr. 2316.*
25. Larocca A., Montefusco V., Bringhen S, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study.// *Blood.* – 2013. – Vol. 122, N16. – P. 2799–2806.
26. Bringhen S, Mina R, Cafro AM, et al. Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study// *Leukemia.* – 2018. – Vol. 32, N 8. – P. 1803–1807.
27. Mateos M-V, Ocio EM, Sureda Balari A, et al. Randomized Phase 2 Study of Weekly Carfilzomib 70 Mg/m2 and Dexamethasone Plus/Minus Cyclophosphamide in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (GEM- KyCyDex).// *Blood.* – 2020. – Vol. 136, Suppl 1. – P. 8-9.
28. Voorhees PM, Suman VJ, Tuchman SA, et al. A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202)// *Am J Hematol.* - 2021. – Vol. 96, N. 12. – P. 1595–1603.
29. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/ dexamethasone for relapsed/refractory MM.// *Blood.* – 2016. -Vol. 127. – P. 2833–2840.
30. Chari A, Suvannasankha A, Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma// *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 974–81.
31. Siegel D.S., Schiller G.J., Samaras C.J. et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. // *Leukemia 2020.* – Vol. 34. – P. 3286–3297.
32. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.// *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 728–734.
33. Kaufman J.L., Usmani S.Z., San-Miguel J. et al. Four year follow-up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed and refractory multiple myeloma// *Blood.* – 2019. – Vol. 134, Suppl 1. – P. 1866.
34. Meletios A. Dimopoulos, доклад на 3 конф. EMN, 6-9 апреля 2022 г.; онлайн; [www.congresshub.com/Oncology/](http://www.congresshub.com/Oncology/)

- EMN2022/Daratumumab/Dimopoulos.
35. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma// *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 728–734.
  36. Moreau P, Masszi T, Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma// *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1621–1634.
  37. Dimopoulos M., Weisel K., Lonial S. et al. Elotuzumab plus lenalidomide/ dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: Final overall survival results from the phase 3 ELOQUENT-2 trial// 17th International Myeloma Workshop, Boston, September 12-15, 2019, Abstract OAB-021.
  38. Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study.// *Blood Cancer J.* – 2020. – Vol. 10. – P. 91.
  39. Grosicki S., Simonova M., Spicka I. et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial// *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1563–1573.
  40. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M. et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial// *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1630–1642.
  41. Orłowski R.Z., Moreau P., Niesvizky R. et al. Carfilzomib dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety, and subgroups.// *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2019. – Vol. 19. – P. 522–530.
  42. Kumar S, Harrison S, Cavo M, et al. A phase 3 study of venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Presented at: 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract LB2601.
  43. Cook G., Ashcroft A.J., Cairns D.A. et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial// *Lancet Haematol.* – 2016. – Vol. 3. – P. e340–351.
  44. Goldschmidt H., Baertsch M-A., Schlenzka J. et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLapsE// *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 1134–1144.
  45. Sonneveld P., Zweegman S., Cavo M. et al. Carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone (KpD) in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide. The EMN011 Trial.// *Blood.* – 2018. – Vol. 132, Suppl 1. – P. 801.
  46. Giralt S., Garderet L., Durie B. et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma// *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. Vol. 21. – P. 2039–2051.
  47. Rajkumar S.V., Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms// *Blood Cancer Journal.* – 2020. – Vol. 94. – P. 2–10.
  48. Miller K.C., Gertz M.A., Buadi F.K. et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma // *Bone Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 54. – P. 2039–2050.
  49. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial// *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1055–1066.
  50. Attal M, Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study// *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 2096–2107.
  51. Dimopoulos M.A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma// *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1811–1822.
  52. Mateos M.V., Nahi H., Legiec W. et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial// *The Lancet Haematology.* – 2020. – Vol. 7. – P. e370–e380.
  53. Mateos M.V., Usmani S.Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in multiple myeloma// *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 8. – P. e559.
  54. Mateos M.V., Nahi H., Usmani S. et al. Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA// *J Clin Oncology.* – 2019. – Vol. 37, Issue 15, Suppl. Abstract 8005, ASCO Annual Meeting I.
  55. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Apollo: Phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-Pd) versus pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients (Pts) with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM). All-Virtual 62nd ASH Annual Meeting & Exposition; Dec 5 to Dec 8, 2020 (abstr 412).
  56. Baz R.C., Martin T.G., Lin H.Y. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma.// *Blood.* – 2016. – Vol. 127. – P. 2561–2568.
  57. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta 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.

58. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With  $\geq 3$  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.
59. Gandhi U.H., Cornell R.F., Lakshman A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy // *Leukemia*. - 2019. - Vol. 33. - P. 2266–2275.
60. Kapoor P., Ramakrishnan V., Rajkumar S.V. Bortezomib combination therapy in multiple myeloma// *Semin Hematol.* - 2012. - Vol. 49. - P. 228–242.
61. 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, N 13. - P. 1207–1219.
62. 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. - P. 1551–1560.
63. 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, N 1. - P. 37–44.
64. Richardson P.G., Schlossman R.L., Alsina M. et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma// *Blood*. - 2013. - Vol. 122. - P. 2331–2337.
65. Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M. et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma// *N Engl J Med*. - 2019. - Vol. 381. - P. 727–738.
66. Costa L., Stadtmauer E., Davies F. et al. Updated safety and efficacy from a phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Presented at: 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract PS1375.
67. Richardson P.G., Mateos M-V, Rodríguez-Otero P, et al. Activity of melflufen in RR MM patients with extramedullary disease in the phase 2 HORIZON Study (OP-10<sup>6</sup>): promising results in a high-risk population. Presented at: 17th International Myeloma Workshop; September 12-15, 2019; Boston, MA. Abstract 904.
68. Richardson P.G., Brinchen S., Voorhees P. et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study// *Lancet Haematol.* - 2020. - Vol. 7. - P. e395–407.
69. Richardson P., Oriol A., Larocca A. et al. Melflufen and dexamethasone in heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma// *J Clin Oncol.* - 2020; published online Dec 9. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02259>.
70. Pour L, Efebera YA, Granell M, et al. ANCHOR (OP-104): a phase 1 study update of melflufen and dexamethasone plus bortezomib or daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma patients refractory to an IMiD or a proteasome inhibitor. Presented at: 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract PF608.
71. Lonial S., Niels W.C.J., van de Donk N. et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)// *J Clin Oncol.* - 2019. - Vol. 37, Suppl., ASCO Abstract 8006.
72. Amatangelo M., Gaudy A., Bjorklund C. et al. Iberdomide (CC-220) is pharmacodynamically active and has dose-dependent immunostimulatory activity in relapsed/refractory multiple myeloma patients irrespective of prior IMiD drug treatment// 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract PF559.
73. Tai Y.T., Anderson K.C. B cell maturation antigen (BCMA)-based immunotherapy for multiple myeloma// *Expert Opin Biol Ther.* - 2019. - Vol. 19. - P. 1143–1456.
74. Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study.// *Blood Cancer J.* - 2019. - Vol. 9. - P. 37.
75. Popat R, Warcel D, O’Nions J, et al. Durability of response and characterization of corneal events with extended follow-up after belantamab mafodotin monotherapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Proceedings from: 17th International Myeloma Workshop; September 12-15, 2019; Boston, MA. Abstract FP-165.
76. Popat R, Opalinska JB, Eliason L, et al. Patient reported experience from part 2 of the first time in human study of the BCMA antibody drug conjugate GSK2857916 for advanced relapsed refractory multiple myeloma (DREAMM-1). Presented at: 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract PS1401.
77. GlaxoSmithKline. GSK announces positive headline results from the pivotal DREAMM-2 study for multiple myeloma [press release]. <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/gsk-announces-positive-headline-results-from-the-pivotal-dreamm-2-study-for-multiple-myeloma/>. Accessed September 6, 2019.
78. Lonial S., Lee H.C., Badros A. et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study.// *Lancet Oncol.* - 2020. - Vol. 21. - P. 207–221.
79. Trudel S., Lendvai N., Popat R. et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study// *Blood Cancer J.* - 2019. - Vol. 9. - P. 37.
80. Bonifant, C. L., Jackson, H. J., Brentjens, R. J. & Curran, K. J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy.// *Mol. Ther. Oncolytics.* - 2016. - Vol. 3. - P. 16011.
81. Kastritis E., Terpos E., Dimopoulos M.A. How I treat relapsed multiple myeloma// *Blood*. - 2022. - Vol. 139, N19. - P. 2904–2917.
82. Wang, X., Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy// *Mol. Ther.* - 2016. - Vol. 3. - P. 16015.
83. Ambrose C., Su L., Wu L. et al. Anti-CD19 CAR T cells potently redirected to kill solid tumor cells// *PLoS ONE*. - 2021. - Vol. 16. - P. e0247701.

84. Phaik Ju Teoh, Wee Joo Chng CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement// *Blood Cancer Journal*. – 2021. – Vol 11, N4. – P. 84.
85. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma.// *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 380. – P. 1726–1737.
86. Lei M., Kim E.B., Branagan A. et al. Current management and emerging treatment strategies for multiple myeloma// *Jpn. J. Clin. Hematol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 1243–1256.
87. Li X., Xin Guo X., Zhu Yu. et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals BCMA CAR-T cell dynamics in a patient with refractory primary plasma cell leukemia.// *Mol. Ther.* – 2021. – Vol. 29. – P. 645–657.
88. Munshi N., Anderson L.D., Shah N. et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-targeted CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): initial KarMMa results.// *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, Suppl. – P. 8503.
89. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of bb2121 versus standard triplet regimens in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) (KarMMa-3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651128>. Accessed September 30, 2019.
90. Madduri D., Berdeja J.G., Saad Z. et al. CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma// *Blood*. – 2020. – Vol. 136, Suppl. 1. – P. 22–25.
91. Berdeja J., Madduri D., Saad Z. et al. Update of CARTITUDE-1: A phase 1b/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma.// *J Clin Oncology*. – 2020. – Vol. 30, Issue 15. - Meeting Abstract 2020 ASCO Annual Meeting I.
92. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study.// *Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – P. 314–324.
93. Usmani S.Z., Berdeja J.G., Jakubowiak A. et al. Updated Results from CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma// *American Society of Hematology*, 2021. – Abstr. 549
94. Brudno J. N., Maric I., Hartman S.D. et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma.// *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 2267–2280.
95. Roex G., Marijke Timmers M., Wouters K. et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma// *J. Hematol. Oncol.* – 2020. – Vol. 13. – P. 164–170.
96. Mateos M-V, Weisel W, De Stefano V. et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma// *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, N 5. – P. 1371–1376.
97. Melenhorst J.J., Chen G. M., Wang M. et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4 + CAR T cells// *Nature*. – 2022. – Vol. 602, N 7897. – P. 503–509.
98. Ma T, Shi J, Liu H. Chimeric antigen receptor T cell targeting B cell maturation antigen immunotherapy is promising for multiple myeloma// *Ann Hematol.* – 2019. – Vol. 98. – P. 813–822.
99. Li C., Mei H., Hu Y. et al. Improved efficacy and safety of a dual-target CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 for relapsed/refractory multiple myeloma from a phase I study. Proceedings from: 24th European Hematology Association Congress; June 13-16, 2019; Amsterdam, The Netherlands. Abstract S826.
100. Garfall A., Usmani S.Z., Mateos M-V. et al. Update phase 1 results of Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) CD3 bispecific antibody, in relapsed and/or refractory multiple myeloma// 62nd ASH Annual Meeting 2020. - Abstr. 180.
101. Krishnan A.Y., Garfall A.L., Mateos M.V. et al: Updated phase 1 results of teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma// 2021 ASCO Annual Meeting. - Abstract 8007. Presented June 8, 2021.
102. Nooka A., Moreau P., Usmani S. et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. Abstract 8007. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; Chicago, Illinois.
103. Lesokhin A, Arnulf B, Niesvizky R, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: A phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). Abstract 8006. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; Chicago, Illinois.
104. Chari A. Phase 1 Study of Talquetamab in RRMM// 62nd ASH Meeting 2020. Abstract 290.
105. Berdeja J.G., Krishnan A.Y., Oriol A. et al: Updated results of a phase 1, first-in-human study of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma// 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract 8008. Presented June 8, 2021.
106. Trudel S., Cohen F.D., Krishnan A.Y et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study//*Blood*. – 2021. – Vol. 138, Supplement 1. – P. 157.
107. Rodriguez Otero P., D'Souza A., Reece D. et al S188: Teclistamab in combination with daratumumab, a novel, immunotherapy-based approach for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: updated phase 1B results// *HemaSphere*. – 2022. – Vol. 6. – P. p 89-90/

**Ассесорова Ю. Ю.**

*Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Гематологии Министерства  
Здравоохранения Республики Узбекистан*

## **АНОМАЛИИ КАРИОТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

**Резюме.** Накопленные к настоящему времени данные о роли генетических событий в патогенезе хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН) позволили разработать новые подходы к диагностике и лечению этих заболеваний. Несмотря на широкое внедрение в медицинскую практику молекулярных методов классическое цитогенетическое исследование продолжает занимать одну из основных позиций в диагностике и мониторинге ХМПН. Цитогенетический анализ с использованием технологии дифференциальной окраски хромосом (GTG-бэндинг) позволяет оценивать весь кариотип без привязки к молекулярным локусам и выявлять маркерные, рекуррентные и уникальные хромосомные аномалии, имеющие диагностическое и прогностическое значение. Количественные и структурные аномалии хромосом детектируются в кариотипе лейкозных клонов у значительного количества больных ХМПН, при этом доля пациентов с измененным кариотипом, а также спектр цитогенетических нарушений нарастают по мере прогрессии заболевания.

В обзорной статье рассматриваются данные литературы, касающиеся основных моментов патогенеза ХМПН и роли широкого профиля клональных цитогенетических аномалий, которые могут быть обнаружены в кариотипе лейкозных клеток больных. На примере маркерной для хронического

миелоидного лейкоза (ХМЛ) транслокации t(9;22)(q34;q11.2) рассматривается цитогенетический процесс формирования хромосомных аномалий, а также морфологические различия нормальных и измененных хромосом, позволяющие идентифицировать тип перестройки. С учетом частоты встречаемости в кариотипе лейкозных клеток больных ХМЛ описываются дополнительные цитогенетические аномалии (вторая Ph-хромосома, +8, +19, i(17), -7, -Y, перестройки с участием хромосомного локуса [3(q26.2)] и др.), ассоциирующиеся с переходом заболевания от хронической стадии к стадиям акселерации и бластного криза. Приводится информация о нарушениях кариотипа, выявляемых в дебюте заболевания и при прогрессии истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, а также о цитогенетических перестройках, вовлекающих локус гена JAK2, которые могут быть обнаружены при BCR-ABL-отрицательных/JAK2-отрицательных ХМПН. Подчеркивается немаловажность классического анализа кариотипа опухолевых клеток для выявления цитогенетических находок, которые могут определять особенности индивидуального течения заболевания и в дальнейшем войти в перечень маркеров прогностического значения.

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные новообразования, хромосомные аномалии, стандартное цитогенетическое исследование.

**Assesorova Yu. Yu.**

*Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan*

## **KARYOTYPE ABNORMALITIES IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS**

**Abstract.** The data accumulated by the present time about the role of genetic events in the pathogenesis of chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN) have made it possible to develop new approaches to the diagnosis and treatment of these diseases. Despite the widespread introduction of molecular methods into the medical practice, classical cytogenetic research continues to hold one of the main positions in the diagnosis and monitoring of CMPN. Cytogenetic examination allows to evaluate the entire karyotype without reference to molecular loci and to identify marker, recurrent and unique chromosomal abnormalities having diagnostic and prognostic value. Numerical and structural abnormalities of chromosomes are detected in the karyotype of leukemic clones in a

significant number of patients with CMPN, herewith the proportion of patients with an altered karyotype, as well as the spectrum of cytogenetic disorders increases with the progression of the disease. The review article examines literature data concerning the main points of the pathogenesis of CMPN and the role of a wide profile of clonal cytogenetic anomalies that can be detected in the karyotype of the patient leukemia cells.

**Key words:** chronic myeloproliferative neoplasms, chromosomal abnormalities, conventional cytogenetic study

### **Introduction**

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN) are a group of clonal diseases resulting from genetic disorders



in the cells of the myeloid germ of hematopoiesis, which lead to excessive proliferation while preserving the ability of cells to differentiate [1,2]. In accordance with the revision of the "Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias" (WHO 2008 2017.), the following nosological forms belong to CMPN: 1) chronic myeloid leukemia (CML), BCR-ABL1+; 2) chronic neutrophilic leukemia (CNL); 3) polycythemia vera (PV) ; 4) primary myelofibrosis (PMF): PMF, prefibrotic/early stage and PMF, obvious fibrous stage; 5) essential thrombocythemia (ET); 6) chronic eosinophilic leukemia, unspecified; 7) myeloproliferative neoplasms (MPN) unclassifiable; 8) mastocytosis [3,4,5,6].

By the present time there is a lot of data on the role of genetic events in the pathogenesis of myeloid neoplasms, which made it possible to develop new approaches to the diagnosis and treatment of these diseases, including targeted therapy drugs. It has been proved that the development of CMPN is based on mutations that alter the work of genes for cell proliferation, differentiation and apoptosis. A changes in the structure and function of these genes leads to the malignant transformation of the precursor cell and the formation of a tumor phenotype, the expansion of malignant cells and the clinical manifestation of cancer. Currently, the genetic characteristics of tumor cells have become a key criterion for the diagnosis and prognosis of CMPN. The diagnostic component allows to verify the diagnosis and specify the type of hemoblastosis. The prognostic component of the genetic characteristics of tumor cells is due to a high degree of correlation between the presence of certain mutations and the clinical features of the disease, including the variant of its course.

### Chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia was the first hematological neoplasia in which a specific chromosomal anomaly (Ph-chromosome) was detected, which is a cytogenetic manifestation of translocation  $t(9;22)(q34;q11.2)$ .

Normally on the long arm of chromosome 9 in the region [9(q34)] there is ABL gene (Abelson gene) with a length of 280 kilobases, which is a proto-oncogene encoding the formation of a protein with a molecular weight of 145 kD. The ABL protein belongs to the family of tyrosine kinases that catalyze the phosphorylation of amino acids. The BCR gene (Breakpoint cluster region) is located on chromosome 22 in the region [22(q11.2)] and has a length of 5.8 kilobases. The expression product of the normal BCR gene is a protein with a molecular weight of 160 kD, which is found in most tissues [7]. In case of  $t(9;22)$ , DNA breaks at the loci [9(q34)] and [22(q11.2)], with subsequent interchromosomal exchange of terminal fragments 9(q34-ter) and 22(q11.2-ter) and fusion of DNA of the altered chromosomes and of the translocated sequences. The cytogenetic result of this rearrangement are the derivatives of chromosomes 9 and 22. The derivatives and homologous chromosomes that are not changed by the rearrangement have peculiar morphological differences that are clearly recognizable

during karyotyping with usage GTG-binding, but are also distinguishable during routine chromosome staining. Der(9) has a small additional light-colored fragment in the terminal region of the long arm, which makes the altered chromosome 9 visually slightly longer than its normal homologue. In case of high quality of chromosomal preparations and a resolution of more than 400 bands per karyotype, a narrow dark-colored band can also be distinguished on the fragment translocated from the 22nd chromosome to the ninth – the region of its location is identical to the locus [22(q12)]. Der(22), having lost the fragment of the long arm and attaching a much smaller fragment of chromosome 9, acquires a peculiar view of an extremely shortened chromosome called the Philadelphia (Ph) chromosome.

Sometimes in pathogenetic rearrangement with participation of chromosomes 9 and 22 other chromosomes are involved. In such cases, it is customary to talk about variant translocations –  $t(9;22;V)$ . At variant translocations, the Ph-chromosome may not have the classic form of a shortened derivative 22, since it's lost part is "masked" by an attached fragment of another chromosome, which is equivalent in length. If this fragment is formed mainly by heterochromatin, then the terminal part of the long arm of derivative 22 becomes dark-colored and pathogenetic rearrangement can be detected with GTG-banding. If the "masking" fragment is formed mainly by euchromatin, then it looks light-colored, and participation in the rearrangement of the derivative chromosome 22 cannot be detected by the classical cytogenetic method. However, the presence in the karyotype of derivative 9 with a characteristic morphology, as well as derivatives of other chromosomes involved in variant rearrangement, indicates the presence of pathogenetic rearrangement between chromosomes 9 and 22.

The molecular result of both the classical rearrangement  $t(9;22)(q34;q11.2)$  and variant translocations involving chromosomes 9 and 22 is the chimeric oncogene BCR-ABL1, the product of which is a tyrosine kinase with increased activity regulating signals responsible for cell growth, activation of proliferation, differentiation and apoptosis [8,9,10]. Depending on the molecular break point in the BCR gene, the chimeric BCR-ABL1 gene can be represented by variants expressing proteins with different molecular weights. The most common isoforms of the BCR-ABL protein in CML are tyrosine kinases BCR-ABL(p210), expressed in about 95% of patients, BCR-ABL(p190), BCR-ABL(p230) and other, rarer variants (16 variants are known to date) [11,12].

The spectrum of cytogenetic disorders detected during the initial diagnosis of CML may change over time. In addition to marker cytogenetic rearrangement involving chromosomes 9 and 22, other chromosomal mutations may occur in the karyotype of patients, which appear both at the onset of the disease and as it develops [13,14]. In 60-80% of patients with CML,

transformation into a blast crisis is associated with the appearance of secondary chromosomal changes in Ph-positive cells. Most often in the karyotype of leukemic cells, in addition to the Philadelphia chromosome, there is an additional Ph-chromosome, trisomies 8 and 19, isochromosome 17 [15,13]. Secondary chromosomal changes such as chromosome trisomies 6, 10, 12, 14, 17, 21, monosomies of 7, 17, 18, loss of the chromosome Y in men, and rearrangements involving the chromosomal locus [3(q26.2)], for example, such as t(3;21)(q26;q22) or inv(3)(q21q26), detected are less frequently [16,17,18]. The appearance of additional chromosomal abnormalities (ACA) is one of the criteria for the transition of the disease from the chronic phase to the acceleration phase [14] and indicate the rate of blast transformation of the disease, since ACA is associated with a reduction in the duration of remission [19,20]. There are reports of an increase in karyotypic disorders in patients treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI), including in Ph-negative cell clone, which, however, save genomic instability [21,22,17,13]. It is known that the appearance of ACA correlates with a high frequency of BCR-ABL1 mutations, that indicates their association with resistance to TKI. Thus, the presence of additional cytogenetic abnormalities is detected in 46% of patients resistant to imatinib [23,24].

Conventional cytogenetic study of the bone marrow (GTG-banding) with an analysis of at least 20 metaphases [3,25] is a mandatory stage of CML diagnosis in accordance with the requirements of the World Health Organization (WHO) and the European LeukemiaNet (ELN, 2020) [4,11]. The need for a conventional cytogenetic study (CCS) in case of suspected CML is due to the fact that this technology makes it possible to analyze the entire karyotype and simultaneously detect any numerical and structural changes in chromosomes within the resolution of the method. The CCS allows to identify not only the translocation t(9;22)(q34;q11.2) and its variants, but also additional chromosomal abnormalities that may be associated with clonal evolution and disease progression [26,27].

In case of uninformative of the CCS – due to the insufficient number of dividing cells in the metaphase stage, the unsatisfactory quality of metaphases, which does not allow the identification of chromosomes in accordance with ISCN standards, in the presence of variant translocation, when the Ph-chromosome is masked by fragments of other chromosomes, a molecular cytogenetic study is carried out using the technology fluorescent in situ hybridization (FISH). The use of molecular cytogenetic studies in the diagnosis of CML is also justified in cases where patients do not have a classical Philadelphia chromosome in the karyotype, despite the presence of the chimeric gene BCR-ABL1. This situation may be a consequence of cryptic (hidden) insertion of a micro fragment from chromosome 9 to chromosome 22 or the result of two consecutive translocations. In the second case, the classical t(9;22)(q34;q11.2) occurs

with subsequent reverse translocation, which restores the normal morphology of the chromosomes involved, but does not eliminate the molecular disorder due to the preservation of the a micro fragment of chromosome 9 on chromosome 22 [28].

It should be noted that the mandatory studies in the diagnosis of CML also includes a qualitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect and identify the type of BCR-ABL1 transcript [11]. Quantitative PCR is not a mandatory analysis in the CML diagnosis, however, when monitoring the effectiveness of treatment with TKI, when a complete cytogenetic response has already been obtained, the level of expression of the BCR-ABL gene transcript can only be controlled by a highly sensitive quantitative PCR method, which allows to track of the dynamics of changes in the volume of the tumor clone at the targeted therapy.

### **Polycythemia vera**

Polycythemia vera (PV) is a clonal Ph-negative chronic myeloproliferative disease characterized by proliferation of myeloid hematopoiesis germ with a possible outcome in post-polycythemic myelofibrosis or blast transformation [29].

Activation of the JAK-STAT signaling pathway is considered to be one of the key moments in the pathogenesis of PV [30]. CMPN-related mutations occurring in the JH<sub>2</sub> pseudokinase domain of the JAK2 gene lead to constant autophosphorylation and autoactivation of tyrosine kinase (without binding of receptor and ligand), transmission of activating signals to the STAT signaling pathway and cytokine-independent growth of bone marrow cell lines [31]. Almost all patients with PV (95-98%) are carriers of the JAK2(V617F) mutation [32,33,34].

Despite the fact that in most patients with PV, the point mutation JAK2(V617F) is traditionally considered a pathogenetic event, there is a group of patients in whom molecular testing cannot detect this genetic marker. In these cases, the pathogenesis of the disease may be due to a change in the Janus kinase gene by interchromosomal rearrangement. One of the known translocations involving the JAK2 gene located at the chromosomal locus [9p(24.1)], which were identified in BCR-ABL1-negative/JAK2-negative CMPN, is t(1;9)(p36;p24.1). In addition, there are described such genetic changes involving the JAK2 gene locus as t(5;9)(q14.1;p24.1), t(8;9)(q22;p24), t(9;17)(p24;q23), t(4;9)(q25;p24), t(2;9)(p21;p24) and t(8;9)(q13;p24) [35,36,37,38,39,40,41,42].

In general, chromosomal changes are detected in 20-33% of patients with PV. At the same time, the proportion of abnormal karyotypes varies from 14-20% among patients in the chronic phase of polycythemia (at the time of initial diagnosis) to 90% among patients in the blast crisis phase. The spectrum of cytogenetic abnormalities in PV, in addition to translocations involving the JAK2 gene locus, may include isolated del(20q), +8 and +9, which are more common in the polycythemic phase;

+1q, more common in post-polycythemic myelofibrosis; complex karyotypes, including -5/del(5q), -7/del(7q), -17/del(17p)/i(17q) and -18, characteristic mainly of acceleration and blast crisis phases [43,44].

Patients with abnormal karyotype have a higher rate of disease progression, a shorter period of transformation into a blast crisis and lower overall survival rates compared to patients with normal karyotype in the same phase of the disease. There are described cases when the other cytogenetic finds were presented in the karyotype of blast cells of patients with PV transformed into acute myeloid leukemia (AML), such as t(3;8)(q26.2;q23) [45], der(18)/t(9;18)(p13;p11), der(9;18)(p10;q10) [46], etc. Evaluation of the prognostic value of individual chromosomal abnormalities, and above all the unique cytogenetic finds, requires more detailed studies. Nevertheless, the significance of the abnormal karyotype as a criterion for risk stratification in PV leaves no doubt.

### Primary myelofibrosis

Primary myelofibrosis (PMF) belongs to the number of Ph/BCR-ABL1-negative CMPN and is characterized by clonal proliferation of transformed cells, abnormal expression of cytokines, bone marrow fibrosis, hepatosplenomegaly as a consequence of extramedullary hematopoiesis, symptoms of tumor intoxication, cachexia, leukoerythroblastosis in peripheral blood and leukemic progression [47]. PMF is the least common disease among the group of CMPN, and at the same time has a low survival rate of patients [48].

The key point of the pathogenesis of PMF is the irreversible activation of signaling pathways or individual links in the signal transmission chain that occurs with mutations of certain genes, which leads to stimulation of cell proliferation. The trigger genetic changes in PMF are the JAK2(V617F) point mutation occurring in about 50-60% of cases, mutation W515 in the thrombopoietin receptor (MPL) gene (3-10% of cases) and mutation (ins/del) in the calreticulin (CALR) gene (25-30% of cases) [49,44]. Chromosomal abnormalities are detected in 35-60% of patients with primary myelofibrosis [50,1]. None of the known in PMF cytogenetic changes can not considered a marker, however, such clonal disorders as some deletions (20q-, 13q-), trisomies (+8, +9, +21), as well as complex karyotype disorders can be detected in 1/3 of patients [51,52]. Besides that, another chromosome abnormalities may occur with PMF, such as structural abnormalities of chromosome 1, including 1q duplication, isolated abnormalities of chromosome 7 (-7 or 7q-), chromosome 5 (-5 or 5q-), chromosome 17 - i(17q), inversion of chromosome 3 - inv(3), deletion of the short arm of chromosome 12 (12p-), rearrangements involving chromosome 6, for example, der(6)t(1;6)(q21;p21.3), rearrangements involving the locus [11(q23)] [53,54].

Prolonged proliferation of the tumor clone in PMF leads to the appearance of additional chromosome abnormalities and a higher degree of malignancy, as a result of which a blast crisis develops [55]. Due to

the instability of the genome of malignized cells, in addition to relatively common chromosomal disorders and rearrangements with certain molecular loci, rearrangements with unknown DNA break points may appear during the course of the disease. Loci involved in structural chromosomal disorders can be located both in non-coding regions of the genome, and within the coding or regulatory regions of genes involved in cell division, differentiation, apoptosis, and other processes. Changes in such genetic regions may cause the appearance of more malignant clones of leukemic cells.

A number of studies shows that data on the state of the karyotype of neoplastic cells are an independent prognostic factor of PMF [53,54,47]. As in the case of other types of CMPN, taking into account the effect on the course of the disease and the prognosis, cytogenetic abnormalities encountered in PMF are classified as favorable or unfavorable. The first one includes isolated del(20q) or del(13q). A cytogenetically normal karyotype is also considered prognostically favorable. Unfavorable anomalies associated with the progression and accelerated blast transformation of the disease include all other cytogenetic finds. So, complex karyotypes are usually observed in patients with transformation of PMF into acute leukemia and significantly reduced median survival [56]. Based on the data on cytogenetic abnormalities (isolated or combined disorders +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p, rearrangements involving the locus [11(q23)], complex karyotype) along with platelet levels and transfusion status N.Gangat et al. (2011) developed a stratification system (Dynamic International Prognostic Scoring System plus, DIPSS+), which allows predicting not only the overall survival of patients with PMF, but also the time to the blast transformation phase [57,58,59].

### Essential thrombocythemia

Essential thrombocythemia (ET) is a clonal chronic malignant myeloproliferative disease, characterized by hyperplasia of the megakaryocytic bone marrow germ, persistent thrombocytosis, impaired platelet aggregation ability, the development of intravascular blood clotting and a high risk of vascular complications [60,61,62]. The molecular pathogenesis of ET to a certain extent affects the same mechanisms as in other clonal (Ph)/(BCR-ABL1)-negative CMPN: the JAK2(V617F) mutation is detected in patients with ET in 23-57% of cases [63]; an MPL mutation (W515L, W515K, Y252H, F126fs) is present in 5% of cases of ET [64,65]; 15.5-32% of cases of ET are due to a mutation of the CALR gene [66,67]. About a third of ET cases are not associated with JAK2, MPL and CALR mutations, but they are caused with changes in other genes (TET2, EZH<sub>2</sub>, DNMT3A, ASXL1), as well as with epigenetic modifications [68,69,70, 66].

Primary cell clones with cytogenetic abnormalities are quite rare and are detected only in 5-10% of patients with ET [50,1,55]. The spectrum of cytogenetic finds in ET is quite wide. There are reported about cases of ET with trisomy 8, 9, 13, 14, 20 and monosomy

17 [71,72], with rearrangements of chromosome 1, including *trp(1)(q21q32)* [73,74,75]; with deletions of the long arm of chromosomes 5, 11, 20 [76,72,77,78]; with interchromosomal rearrangements such as *t(X;5)(q13;q33)* [79], *t(13;14)(q32;q32.3)* [80], *der(1;7)(q10;p10)* [81]. Meanwhile, different authors agree that there are no cytogenetic markers of ET of diagnostic value. In ET chromosomal abnormalities occur either as a result of clonal evolution, or as a consequence of cytotoxic drugs exposure. At the same time, the occurrence of cytogenetic rearrangements is usually associated with the development of myelofibrosis and leukemic transformation of the disease. Nevertheless, despite the lack of clarity in understanding the pathogenetic role of chromosomal changes in ET, logging of cases with chromosomal abnormalities can contribute to the detection and identification of genes involved in the pathogenesis of this disease [72].

### **Conclusion**

Despite the widespread use of molecular

technologies, karyotyping still plays a significant role in the research of CMPN. In the diagnosis of CML, conventional cytogenetics is used to identify classical and variant translocations involving chromosomes 9 and 22. The cytogenetic method based on the GTG-binding continues to play a crucial role in the monitoring of CML, allowing to control the dynamics of change of the Ph-positive leukemia clone in the treatment of TKI in the first months of therapy – up to the achievement of a molecular response. The conventional cytogenetic study is the basic method of clonal evolution controlling, since it allows to detect both widespread additional chromosomal anomalies and rearrangements with unknown molecular loci, both single anomalies and complex karyotype changes. In addition, the analysis of the karyotype of tumor cells in CMPN allows to identify cytogenetic finds that can determine the individual course of the disease and in the future may be included in the list of markers of prognostic value.

### **REFERENCES**

1. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and transfusiology*. 2014. V.59(4). -P.31-56.
2. Polyakov A.S., Tyrenko V.V., Noskov Ya.A., etc. Clinical and laboratory features of various types of interferon therapy of classical ph-negative myeloproliferative neoplasia. *Genes and cells*. 2016. V.11. №3. -P.153-161.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
4. WHO Classification of tumours of lymphoid and hematopoietic tissues. Lyon: IARC. – 2017. –585.
5. Asou N. [Myeloid neoplasms in the World Health Organization 2016 classification]. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(10):2178-2187. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.58.2178.
6. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018 Feb 9;8(2):15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.
7. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005 Mar;80(3):390-402. doi: 10.4065/80.3.390.
8. Turkina A.G., Zaritsky A.Yu., Shuvaev V.A., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2017. V.10(3). -P.294-316.
9. Cabanas H, Harnois T, Magaud C, et al. Deregulation of calcium homeostasis in Bcr-Abl-dependent chronic myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2018 May 29;9(41):26309-26327. doi: 10.18632/oncotarget.25241. PMID: 29899861; PMCID: PMC5995172.
10. Boni C, Sorio C. Current Views on the Interplay between Tyrosine Kinases and Phosphatases in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021 May 12;13(10):2311. doi: 10.3390/cancers13102311. PMID: 34065882; PMCID: PMC8151247.
11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
12. Adnan-Awad S, Kim D, Hohtari H, et al. Characterization of p190-Bcr-Abl chronic myeloid leukemia reveals specific signaling pathways and therapeutic targets. *Leukemia*. 2021 Jul;35(7):1964-1975. doi: 10.1038/s41375-020-01082-4.
13. Ertz-Archambault N, Kelemen K. Relapse and cytogenetic evolution in myeloid neoplasms. *Panminerva Med*. 2017 Dec;59(4):308-319. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03380-8.
14. Xue M, Cheng J, Zhao J, et al. Outcomes of 219 chronic myeloid leukaemia patients with additional chromosomal abnormalities and/or tyrosine kinase domain mutations. *Int J Lab Hematol*. 2019 Feb;41(1):94-101. doi: 10.1111/ijlh.12928.
15. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012 Jul 26;120(4):761-7. doi: 10.1182/blood-2011-10-384651.
16. Karrman K, Sallerfors B, Lenhoff S, et al. Cytogenetic evolution patterns in CML post-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Feb;39(3):165-71. doi: 10.1038/sj.bmt.1705560.
17. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2742-50. doi: 10.1182/blood-2016-01-690230.

18. Patel HS, Brahmabhatt MM, Trivedi PJ, et al. CML in Chronic Phase with Novel Secondary Cytogenetic Abnormalities: A Case Report. *J Assoc Genet Technol.* 2016;42(2):57-9. PMID: 27584557.
19. Krishna Chandran R, Geetha N, Sakthivel KM, et al. Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. *Front Oncol.* 2019 Mar 5;9:88. doi: 10.3389/fonc.2019.00088.
20. Asnafi AA, Deris Zayeri Z, Shahrabi S, et al. Chronic myeloid leukemia with complex karyotypes: Prognosis and therapeutic approaches. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):5798-5806. doi: 10.1002/jcp.27505.
21. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, et al. Double Inv(3)(q21q26), a rare but recurrent chromosomal abnormality in myeloid hemopathies. *Anticancer Res.* 2013 Feb;33(2):639-42. PMID: 23393360.
22. Crisan AM, Coriu D, Arion C, et al. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *J Med Life.* 2015 Oct-Dec;8(4):502-8. PMID: 26664479.
23. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol.* 2012;127(1):34-42. doi: 10.1159/000331472.
24. Chen Z, Shao C, Wang W, et al. Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia.* 2017 Mar;31(3):585-592. doi: 10.1038/leu.2016.231.
25. Molica M, Massaro F, Breccia M. Diagnostic and prognostic cytogenetics of chronic myeloid leukaemia: an update. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Nov;17(11):1001-1008. doi: 10.1080/14737159.2017.1383156.
26. Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, et al. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun.* 2021 May 14;12(1):2833. doi: 10.1038/s41467-021-23097-w. PMID: 33990592; PMCID: PMC8121838.
27. Anwar N, Nadeem M, Khurram S, et al. Additional cytogenetic abnormalities in chronic myeloid leukaemia; an experience from Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2021 Feb;71(2(B)):633-635. doi: 10.47391/JPMA.794. PMID: 33941949.
28. Luatti S, Baldazzi C, Marzocchi G, et al. Cryptic BCR-ABL fusion gene as variant rearrangement in chronic myeloid leukemia: molecular cytogenetic characterization and influence on TKIs therapy. *Oncotarget.* 2017 May 2;8(18):29906-29913. doi: 10.18632/oncotarget.15369.
29. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. M.: Litterra. 2016. -289 p.
30. Alvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, et al. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2017 Sep;178(5):764-771. doi: 10.1111/bjh.14762.
31. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative neoplasms. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2016. V.9(3). -P.314-325.
32. Stuckey R, Gómez-Casares MT. Recent Advances in the Use of Molecular Analyses to Inform the Diagnosis and Prognosis of Patients with Polycythaemia Vera. *Int J Mol Sci.* 2021 May 10;22(9):5042. doi: 10.3390/ijms22095042. PMID: 34068690; PMCID: PMC8126083.
33. Rayamajhi A, Pokhrel B, Khanal S, Shrestha A. Undiagnosed polycythemia, an uncommon cause of Wallenberg syndrome: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Apr 20;10(4):e05752. doi: 10.1002/ccr3.5752. PMID: 35474990; PMCID: PMC9020440.
34. Regimbeau M, Mary R, Hermetet F, Girodon F. Genetic Background of Polycythemia Vera. *Genes (Basel).* 2022 Apr 2;13(4):637. doi: 10.3390/genes13040637. PMID: 35456443; PMCID: PMC9027017.
35. Poirtras JL, Dal Cin P, Aster JC, et al. Novel SSBP2-JAK2 fusion gene resulting from a t(5;9)(q14.1;p24.1) in pre-B acute lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Oct;47(10):884-9. doi: 10.1002/gcc.20585.
36. Ho K, Valdez F, Garcia R, Tirado CA. JAK2 Translocations in hematological malignancies: Review of the literature. *J Assoc Genet Technol.* 2010;36(3):107-9. PMID: 20978341.
37. Patnaik MM, Knudson RA, Gangat N, et al. Chromosome 9p24 abnormalities: prevalence, description of novel JAK2 translocations, JAK2V617F mutation analysis and clinicopathologic correlates. *Eur J Haematol.* 2010 Jun;84(6):518-24. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01428.x.
38. Dargent JL, Mathieux V, Vidrequin S, et al. Pathology of the bone marrow and spleen in a case of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm associated with t(8;9)(p22;p24) involving PCM1 and JAK2 genes. *Eur J Haematol.* 2011 Jan;86(1):87-90. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01525.x.
39. Saba N, Safah H. A myeloproliferative neoplasm with translocation t(8;9)(p22;p24) involving JAK2 gene. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):861. doi: 10.1182/blood-2013-03-487348.
40. Song I, Lee DH, Lee JH, et al. A t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2 translocation in a patient with myeloproliferative neoplasm and myeloid sarcoma: first report in Korea. *Ann Lab Med.* 2016 Jan;36(1):79-81. doi: 10.3343/alm.2016.36.1.79.
41. Tang G, Sydney Sir Philip JK, Weinberg O, et al. Hematopoietic neoplasms with 9p24/JAK2 rearrangement: a multicenter study. *Mod Pathol.* 2019 Apr;32(4):490-498. doi: 10.1038/s41379-018-0165-9.
42. Levavi H, Tripodi J, Marcellino B, et al. A Novel t(1;9)(p36;p24.1) JAK2 Translocation and Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2019;142(2):105-112. doi: 10.1159/000498945.
43. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica.* 2017 Sep;102(9):1511-1518. doi: 10.3324/haematol.2017.165795. Epub 2017 May 4. PMID: 28473622; PMCID: PMC5685217.
44. Lanzarone G, Olivi M. The Prognostic Role of Cytogenetics Analysis in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 9;57(8):813. doi: 10.3390/medicina57080813. PMID: 34441019; PMCID: PMC8398709.

45. Liu K, Tirado CA. A t(3;8)(q26.2;q24) involving the EVI1 (MECOM) Gene. *J Assoc Genet Technol.* 2018;44(3):92-99. PMID: 30208012.
46. Larsen TS, Hasselbalch HC, Pallisgaard N, Kerndrup GB. A der(18)t(9;18)(p13;p11) and a der(9;18)(p10;q10) in polycythemia vera associated with a hyperproliferative phenotype in transformation to postpolycythemic myelofibrosis. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Jan 15;172(2):107-12. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2006.09.015.
47. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (2016 edition). *Hematology and transfusiology.* 2017. V.62(1-S1). -P.25-60.
48. Meier B, Burton JH. Myeloproliferative disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 Aug;32(3):597-612. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.014.
49. Loscocco GG, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Impact of Mutational Profile on the Management of Myeloproliferative Neoplasms: A Short Review of the Emerging Data. *Onco Targets Ther.* 2020 Dec 1;13:12367-12382. doi: 10.2147/OTT.S287944. PMID: 33293830; PMCID: PMC7718985.
50. Wang X, LeBlanc A, Gruenstein S, et al. Clonal analyses define the relationships between chromosomal abnormalities and JAK2V617F in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol.* 2009 Oct;37(10):1194-200. doi: 10.1016/j.exphem.2009.07.003.
51. Hussein K, Huang J, Lasho T, et al. Karyotype complements the International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2009 Apr;82(4):255-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01216.x.
52. Meshcheryakova L.M., Korotkova O.V., Kovaleva L.G., et al. Primary myelofibrosis. *Oncohematology.* 2011. V.4. -P.50-58.
53. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013 Jun;88(6):507-16. doi: 10.1002/ajh.23417.
54. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016 Dec;91(12):1262-1271. doi: 10.1002/ajh.24592.
55. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Primary myelofibrosis: own experience and new in diagnosis and treatment. *Oncohematology.* 2015. V.10(2). -P.26-36.
56. Alshemmari SH, Rajan R, Emadi A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. *Med Princ Pract.* 2016;25(6):501-509. doi: 10.1159/000450956.
57. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010 Jan 21;115(3):496-9. doi: 10.1182/blood-2009-08-240135.
58. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis--prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol.* 2010 Jan;85(1):14-7. doi: 10.1002/ajh.21574.
59. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):392-7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
60. Rupoli S, Goteri G, Picardi P, et al. Thrombosis in essential thrombocythemia and early/prefibrotic primary myelofibrosis: the role of the WHO histological diagnosis // *Diagn Pathol.* -2015 Apr 16. -V.10. -P.29. DOI: 10.1186/s13000-015-0269-1
61. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jan 10;8(1):2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8.
62. Yang E, Wang M, Wang Z, et al. Comparison of the effects between MPL and JAK2V617F on thrombosis and peripheral blood cell counts in patients with essential thrombocythemia: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2021 Nov;100(11):2699-2706. doi: 10.1007/s00277-021-04617-6.
63. Pshonkin A.V., Ershov N.M., Smetanina N.S. Essential thrombocythemia. *Pediatrics.* 2015. V.94, №6. -P.120-127.
64. Szuber N, Hanson CA, Lasho TL, et al. MPL-mutated essential thrombocythemia: a morphologic reappraisal. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 20;8(12):121. doi: 10.1038/s41408-018-0159-3.
65. Elsayed AG, Ranavaya A, Jamil MO. MPL Y252H anMd PL F126fs mutations in essential thrombocythemia: Case series and review of literature. *Hematol Rep.* 2019 Mar 12;11(1):7868. doi: 10.4081/hr.2019.7868.
66. Sun C, Zhou X, Zou ZJ, et al. Clinical Manifestation of Calreticulin Gene Mutations in Essential Thrombocythemia without Janus Kinase 2 and MPL Mutations: A Chinese Cohort Clinical Study. *Chin Med J (Engl).* 2016 Aug 5;129(15):1778-83. doi: 10.4103/0366-6999.186641.
67. Diep R, Metjian A. A rare CALR variant mutation and a review of CALR in essential thrombocythemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Apr;45(3):457-462. doi: 10.1007/s11239-018-1619-0. PMID: 29411299.
68. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2379-90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
69. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
70. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014 Apr 3;123(14):2220-8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.
71. Gangat N, Tefferi A, Thanarajasingam G, et al. Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: prevalence and prognostic significance. *Eur J Haematol.* 2009 Jul;83(1):17-21. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01246.x.

72. Panani AD. Cytogenetic findings in untreated patients with essential thrombocythemia. *In Vivo*. 2006 May-Jun;20(3):381-4. PMID: 16724675.
73. Bacher U, Schnittger S, Grüneisen A, et al. Inverted duplication dup(1)(q32q21) as sole aberration in lymphoid and myeloid malignancies. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 Jan 15;188(2):108-11. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.09.004.
74. Kim JE, Woo KS, Kim KE, et al. Duplications of the long arm of both chromosome 1, dup(1)(q21q32), leading to tetrasomy 1q in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2010 Aug;34(8):e210-2. doi: 10.1016/j.leukres.2010.02.028.
75. Beach DF, Barnoski BL, Aviv H, et al. Duplication of chromosome 1 [dup(1)(q21q32)] as the sole cytogenetic abnormality in a patient previously treated for AML. *Cancer Genet*. 2012 Dec;205(12):665-8. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.09.004.
76. Reis MD, Sher GD, Lakhani A, et al. Deletion of the long arm of chromosome 5 in essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992 Jul 1;61(1):93-5. doi: 10.1016/0165-4608(92)90376-j.
77. Nakamura H, Hayashibara T, Kawachi T, et al. Chromosome 11 rearrangement at band 11q21 in a patient with essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992 Jan;58(1):105-7. doi: 10.1016/0165-4608(92)90145-x.
78. Yamada K, Nakamaki T, Yokoyama A, et al. [Sideroblastic anemia preceded by essential thrombocythemia with 20q- chromosome abnormality]. *Rinsho Ketsueki*. 1993 Sep;34(9):1027-32. Japanese. PMID: 8230746.
79. Vassiliou GS, Campbell PJ, Li J, et al. An acquired translocation in JAK2 Val617Phe-negative essential thrombocythemia associated with autosomal spread of X-inactivation. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1100-4. PMID: 16885051.
80. Mitev L, Georgiev G, Petrov A, Manolova Y. Unusual chromosome aberration, t(13;14)(q32;q32.3), in a case of essential thrombocythemia with extreme thrombocytosis. *Cancer Genet Cytogenet*. 1996 Oct 1;91(1):68-70. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00153-7.
81. Hsiao HH, Ito Y, Sashida G, et al. De novo appearance of der(1;7)(q10;p10) is associated with leukemic transformation and unfavorable prognosis in essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2005 Nov;29(11):1247-52. doi: 10.1016/j.leukres.2005.03.011.

**Романенко Н.А.**

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

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ЭНЗИМОПАТИИ.  
ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ (ЛЕКЦИЯ)  
ЧАСТЬ 2**

**Резюме**

Среди многообразия анемий большую группу представляют наследственные гемолитические анеми, характеризующиеся гемолизом эритроцитов, образованием продуктов их распада, анемическим синдромом, реактивным усилением эритропоэза, нарушением формы эритроцитов, врожденными деформациями костей скелета. В лекции приводится общая характеристика наследственных ферментопатий и гемоглобинопатий, рассматриваются основные звенья патогенеза развития этих заболеваний. Приведены классификации наследственных гемолитических анемий. Детально разбираются

эпидемиология, клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение большого круга наследственных энзимопатий и гемоглобинопатий.

Лекция представляет особый интерес для врачей различных специальностей и прежде всего гематологов, трансфузиологов, терапевтов, педиатров, повышающих квалификацию, а также – клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** гемоглобинопатия, гемолитическая анемия, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, талассемия, энзимопатия, пируваткиназа, гепарин, хелаторы железа, серповидно-клеточная анемия

**Romanenko N.A.**

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia*

**HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA. ENZYMOPATHIES. HEMOGLOBINOPATHIES  
(LECTURE)  
PART 2**

**Abstract**

Among the variety of anemias, hereditary hemolytic anemias are a large group, characterized by hemolysis of erythrocytes and formation their breakdown products, the development of anemic syndrome, reactive enhancement of erythropoiesis, changes of the erythrocytes's shape, congenital deformities of the bones. In the lecture is provided a general description of hereditary enzymopathies and hemoglobinopathies, discusses the main links in the pathogenesis of the development of these diseases. There are given classification of hereditary hemolytic anemia. Also, in detail there are analyzed epidemiology, clinical picture,

diagnostics, differential diagnosis and treatment of a large range of hereditary enzymopathies and hemoglobinopathies.

The lecture will be of particular interest to doctors of various specialties generally in hematologists, transfusiologists, therapists, pediatricians, advanced training and so clinical residents and students of medical universities.

**Keywords:** hemoglobinopathy, hemolytic anemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase, thalassemia, enzymopathy, pyruvate kinase, heparin, iron chelators, sickle cell anemia

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭНЗИМОПАТИИ  
(ФЕРМЕНТОПАТИИ)**

**Общая характеристика энзимопатий**

Основным источником энергии при отсутствии или ограниченном доступе кислорода в клетках служит анаэробный гликолиз, являющийся последовательностью реакций, протекающих в гиалоплазме (коллоидный матрикс цитоплазмы) клетки с превращением глюкозы в пируват и одновременным получением молекул АТФ без утилизации кислорода с конечным его продуктом в виде молочной кислоты

(из одной молекулы глюкозы образуется по две молекулы АТФ, воды и молочной кислоты). В ходе реакций принимает участие огромное количество ферментов, недостаточность которых может приводить к различным нарушениям (Рис. 1).

В настоящее время описана недостаточность большинства энзимов цикла анаэробного гликолиза (гексокиназа, глюкозо-6-фосфатизомераза, 6-фосфофруктокиназа, альдолаза, триозофосфатизомераза, глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, 2,3-дифосфоглицератмутаза, 3-фосфо-глицераткиназа,



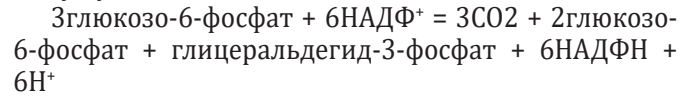
пируваткиназы).

Недостаточность большинства ферментов анаэробного гликолиза наследуется аутосомно-рецессивно (дефицит гексокиназы, глюкозофосфат-изомеразы, 6-фосфофруктокиназы, альдолазы, триозофосфатизомеразы, пируваткиназы), а гомозиготные больные рождаются чаще от близкородственных браков. Наследование, сцепленное с X-хромосомой - при дефиците 3-фосфоглицераткиназы.

Патогенез и клиническая картина всех этих заболеваний имеют много общего. У больных развивается наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия (ГА) различной тяжести. В эритроцитах снижена концентрация АТФ, вследствие чего нарушается их ионный состав, обуславливая укорочение продолжительности их жизни. При недостаточности ферментов анаэробного гликолиза синтез АТФ в ретикулоцитах почти полностью зависит от митохондриального дыхания; но запасы АТФ в ретикулоцитах истощаются, и они разрушаются. В норме ретикулоциты в периферической крови существуют 24-48 часов (1-2 суток). Недостаточность некоторых ферментов, например, пируваткиназы и гексокиназы, ха-

рактерна только для эритроцитов.

Пентозофосфатный цикл является альтернативным путем окисления глюкозы, при котором из трех молекул глюкозо-6-фосфата (Рис. 1) образуется три молекулы CO<sub>2</sub> и три молекулы пентоз. Пентозы могут использоваться для регенерации двух молекул глюкозо-6-фосфата и одной молекулы глицеральдегид-3-фосфата. В связи с тем, что из 2-х молекул глицеральдегид-3-фосфата можно регенерировать одну молекулу глюкозо-6-фосфата, то глюкоза может быть полностью окислена по пентозофосфатному пути, а именно:



Пентозофосфатный цикл осуществляется в эритроцитах, в печени, в семенниках, в жировой ткани, в коре надпочечников, а также в щитовидной железе. Все ткани, активность которых пентозофосфатного пути высока, используют в реакциях восстановительный синтез НАДФ: синтез жирных кислот, стероидных гормонов, аминокислот. Также пентозный цикл поставляет рибозу для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

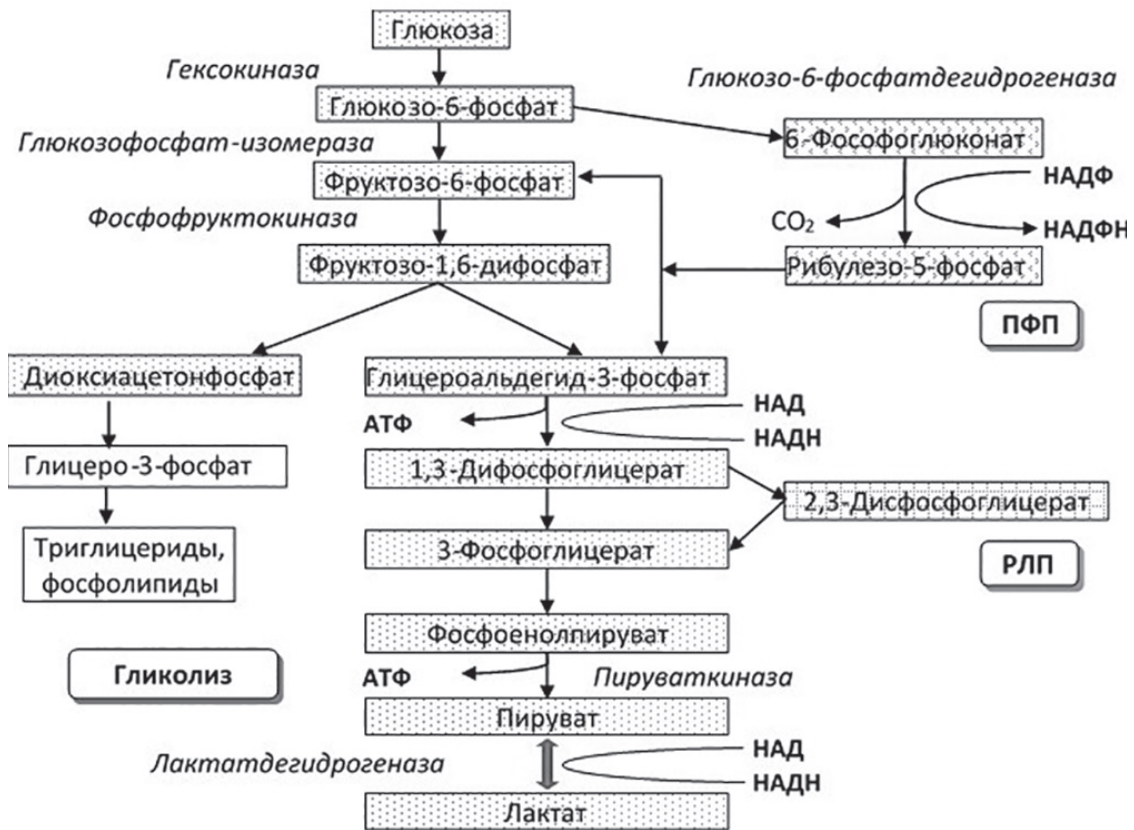


Рисунок 1. Схема гликолиза – ферментативное расщепление глюкозы до лактата (ПФП – пентозофосфатный путь)

Важно подчеркнуть, что в процессе пентозного окисления не происходит образования АТФ. Однако для эритроцита пентозофосфатный путь поставляет НАДФ, необходимый для восстановления глутатиона (Рис. 2), функция которого – разрушение перекиси, радикалов (например,  $H_2O_2$ ,  $ROOH$ ), образующихся в эритроцитах. Если возникает недостаток глутатиона, перекиси могут окислять гемоглобин в метгемоглобин.

Недостаточность ряда ферментов пентозофосфатного пути – причина гемолиза эритроцитов. Наиболее частая наследственная аномалия – дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В норме эритроциты надежно защищены от действия окислителей. При контакте с лекарственным средством или токсином, вызывающим образование свободных радикалов кислорода, в эритроцитах в несколько раз увеличивается метаболизм глюкозы по пентозофосфатному пути, являющимся источником восстановленного глутатиона – соединения, защищающего сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окислителей. Однако при недостаточности ферментов пентозофосфатного пути в эритроцитах образуется мало восстановленного глутатиона, что влечет за собой окисление сульфгидрильных групп гемоглобина и его денатурацию с образованием телец Гейнца.

К группе наследственных энзимопатий относятся:

1) недостаток активности ферментов пентозофосфатного цикла: а) дефицит глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), б) дефицит фосфоглюконатдегидрогеназы;

2) недостаток активности ферментов гликолиза: а) дефицит пируваткиназы, б) дефицит гексокиназы и др.;

3) недостаток активности ферментов обмена глутатиона: а) дефицит синтетазы глутатиона, б) дефицит редуктазы глутатиона, в) дефицит пероксидазы глутатиона;

4) нарушение активности ферментов, участвующих в использовании АТФ: а) дефицит АТФ-азы, б) дефицит аденилатциклазы;

5) нарушение активности ферментов обмена нуклеотидов;

б) нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

Ниже представлены наиболее часто встречаемые и отдельные редкие наследственные гемолитические анемии, обусловленные недостаточностью ферментов.

**Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (код по МКБ10 – D55.0)** – одна из самых распространенных врожденных ГА, характеризующаяся ферментопатией пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы в эритроцитах.

**Патогенез**

Фермент Г-6-ФД представляет собой олигомер, состоящий из субъединиц с молекулярным весом 56000 D. Описано более 400 вариантов этого фермента. Мутация приводит к замене одной или нескольких пар

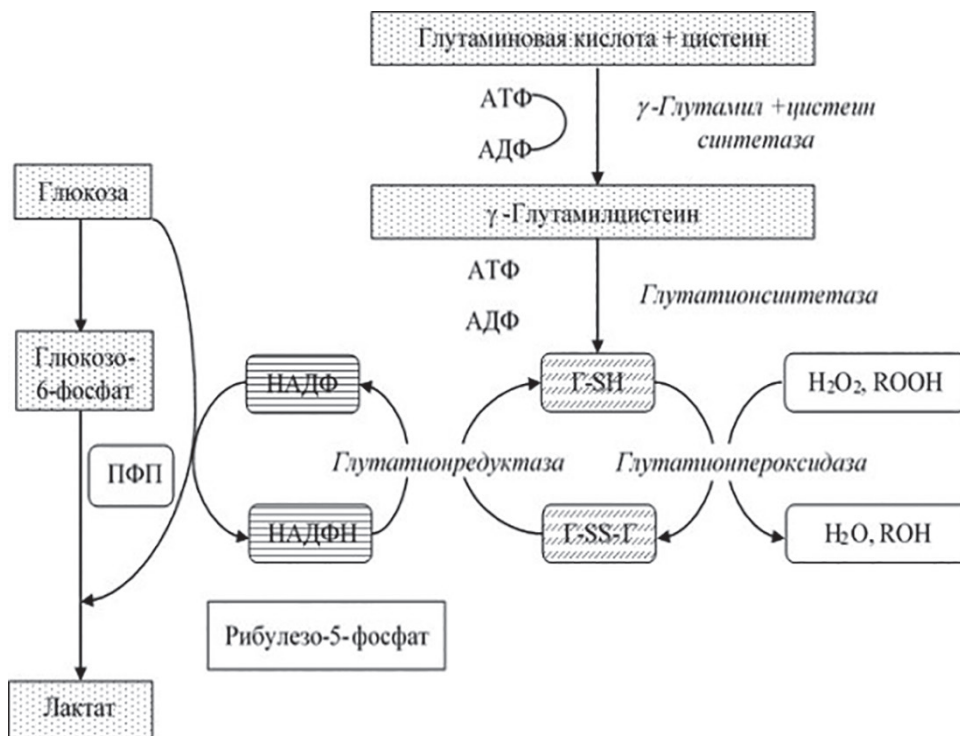


Рисунок 2. Сопряжение пентозофосфатного и глутатионового путей (ПФП – пентозофосфатный путь; G-SH – восстановленная форма глутатиона; G-SS-G – окисленная форма глутатиона;  $H_2O_2$  – перекись водорода,  $ROOH$  – гидроперекись;  $ROH$  – спирт)

нуклеотидов, с последующей заменой одной аминокислоты на другую в молекуле фермента Г-6-ФД с нарушением его функции. Недостаток этого фермента в эритроцитах блокирует обмен глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, приводя к:

1) уменьшению количества редуцированных нуклеотидов (не поставляется рибоза для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот);

2) снижению количества восстановленного глутатиона (в эритроците пентозофосфатный путь поставляет протон в НАДФ, необходимый для восстановления окисленного глутатиона, Рис. 2), необходимого для разрушения перекиси ( $H_2O_2$ ). При недостатке глутатиона, перекиси окисляют гемоглобин в метгемоглобин, который при морфологическом исследовании может быть выявлен в виде телец Гейнца. Такие эритроциты, проходя через селезенку, начинают удаляться клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), в результате они приобретают форму «покусанных» эритроцитов и быстро гибнут.

Таким образом, патогенез дефицита нормальной молекулы Г-6-ФД в эритроците обуславливает: 1) нарушение (уменьшение) связи кислорода с гемоглобином, 2) снижению скорости восстановления Hb вследствие образования метгемоглобина, 3) снижению устойчивости эритроцитов к воздействию различных окислителей.

Ген Г-6-ФД человека локализован в субтеломерной области длинного плеча X-хромосомы в позиции Xq28. Недостаточность Г-6-ФД наследуется сцеплено с X-хромосомой. Больные мужчины (гемизиготы) наследуют мутантный ген от матери, которая обычно гетерозиготна, но является лишь носителем, не имея заболевания. Однако у них могут присутствовать в крови два вида эритроцитов: нормальные и с недостаточностью Г-6-ФД. У тех лиц, у которых преобладают эритроциты с недостаточностью Г-6-ФД, возникают симптомы, сходные с таковыми у мужчин.

### Эпидемиология

Во всем мире около 400 млн человек страдают этим заболеванием. Заболевание широко распространено среди населения определенных областей - района Средиземноморья (Греция, Сардиния, Сицилия), среди иранцев, индусов, тайландцев, афроамериканцев США.

Среди стран ближнего зарубежья заболевание наиболее распространено в Азербайджане, где среди гемизиготных мужчин в некоторых регионах достигает 28-36%.

### Клиническая картина

Тяжесть заболевания колеблется от тяжелой ГА, проявляющейся спонтанно сразу после рождения, до гемолитических кризов, провоцируемых различными окислителями.

При легкой форме заболевания в нормальных условиях продолжительность жизни эритроцитов незначительно укорочена, поэтому анемии чаще не наблюдается, так как объем циркулирующих эритро-

цитов снижается не более, чем на 25%. В то же время «средиземноморский вариант» Г-6-ФД менее стабилен и заболевание протекает тяжелее, а в некоторых случаях хроническая ГА наблюдается даже при отсутствии контакта с окислителями.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы проявляется:

1) гемолитической анемией, которую провоцируют: а) вирусные и бактериальные инфекции; б) лекарственные средства и токсины, обладающие окислительными свойствами (сульфаниламиды, противомаларийные средства, нитрофураны, противотуберкулезные препараты), аспирин; в) метаболический ацидоз, гипогликемия; г) при непереносимости конских бобов (*Vicia faba*) после их употребления иногда развивается молниеносный гемолитический криз (известно как «фавизм»);

2) гемолитическим кризом, который может развиться в считанные часы с момента действия окислителя, с гемоглобинурией и шоком. При этом наблюдается: а) тяжелая анемия, с одышкой, тахикардией в покое и снижением артериального давления, б) желтушность кожных покровов и склер, в) черного (цвета кофе) или бурого цвета моча, г) рвота, диарея, д) гепато-, спленомегалия. Тяжелый гемолитический криз может привести к развитию ДВС-синдрома и шока.

При дефиците Г-6-ФД могут наблюдаться осложнения в виде желчнокаменной болезни (ЖКБ), гемолитического криза, апластического криза, трофические язвы.

### Диагностика

Наследственный дефицит Г-6-ФД необходимо заподозрить при остром гемолизе, особенно у пациентов черной расы, а также выходцев из средиземноморских стран. Большую диагностическую роль играет детальный анамнез: что предшествовало, какие таблетки принимал пациент, какую пищу ел, с какими химическими веществами контактировал. Диагноз подтверждают лабораторными методами: для острого гемолиза характерны быстрое снижение содержания гемоглобина и гематокрита с одновременным повышением содержания в плазме свободного гемоглобина, непрямого билирубина, а также снижением концентрации гаптоглобина.

В результате окисления гемоглобина образуются тельца Гейнца. Их выявляют с помощью суправитальной окраски (кристаллический фиолетовый). Важно подчеркнуть, что уже концу первых суток тельца Гейнца могут не определяться, так как они быстро элиминируются в селезенке. После их удаления появляются «покусанные» эритроциты (клетки имеют полукруглый дефект наружного края). В мазке крови могут обнаруживаться фрагменты эритроцитов.

Основным подтверждающим методом диагностики является качественное или количественное определение активности Г-6-ФД. Однако важно подчеркнуть, что нормальная активность фермента Г-6-ФД

во время гемолитического криза не исключает его дефицита, так как во время криза в крови содержится много молодых эритроцитов, а недостаточность Г-6-ФД возникает преимущественно в старых клетках. В подобных случаях необходимо повторное исследование во время ремиссии.

#### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальную диагностику обычно необходимо проводить с мембранопатиями, гемоглинопатиями, а также с иммунными гемолитическими анемиями. Положительная прямая проба Кумбса характерна для аутоиммунных гемолитических анемий; положительная непрямая проба Кумбса – для изоиммунных ГА. В мазке периферической крови при микроскопическом исследовании обращают внимание на наличие сфероцитов, овалоцитов и других аномалий форм эритроцитов, что позволяет строить правильный план диагностики. При мембранопатиях и гемоглинопатиях в диагностике помогает электрофорез различных видов гемоглобина. Однако лишь качественный тест на активность Г-6-ФД позволяет подтвердить заболевание.

#### **Лечение**

У пациентов с легкой формой заболевание не требует лечения.

1. Спленэктомия показана пациентам с огромными размерами селезенки, особенно при наличии желчнокаменной болезни. Важно подчеркнуть, что спленэктомия не устраняет хронический гемолиз у больных со «средиземноморским вариантом» гемолитической анемии, обусловленной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а лишь облегчает симптоматику.

2. Трансфузии эритроцитов назначают при тяжелом гемолитическом кризе при снижении гемоглобина менее 60-70 г/л.

3. При гемолитическом кризе необходимо проведение:

- форсированного диуреза,
- профилактики ДВС-синдрома (низкомолекулярные гепарины 1 мг/кг),
- терапии метаболического ацидоза (по 400-800 мл 2-4% раствора гидрокарбоната натрия),
- удаления продуктов гемолиза (свободного гемоглобина, непрямого билирубина, гиперкалиемии) с помощью плазмафереза или других методов экстракорпоральной детоксикации.

#### **Профилактика**

Если у больного в анамнезе имели место тяжелые гемолитические кризы, имелась связь этих кризов с некоторыми продуктами (конскими бобами), лекарственными средствами, внимание должно быть уделено профилактике гемолитических кризов, включая своевременное лечение инфекций, разъяснение больному, какую опасность представляют для него конские бобы или некоторые лекарственные препараты. У лиц черной расы, а также у выходцев из средиземноморских стран перед назначением лекар-

ственных препаратов, которые могут провоцировать гемолиз, необходимо исключить недостаточность Г-6-ФД лабораторными методами.

**Анемия, вследствие недостаточности пируваткиназы эритроцитов (код по МКБ10 – D55.2)** – наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом пируваткиназы (нарушением анаэробного гликолиза), характеризуется наличием хронической несфероцитарной ГА.

#### **Патогенез**

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Фермент – пируваткиназа – кодируется геном PKLR (расположен на хромосоме 1q22). Известно порядка 190 мутаций гена. Выраженное проявление заболевания с ГА, как правило, наблюдается у гомозигот.

Внесосудистый гемолиз при дефиците пируваткиназы заключается в выборочной секвестрации пируваткиназ-дефицитных молодых эритроцитов в селезенке.

Важно отметить, что пируваткиназа – это ключевой фермент гликолиза (Рис. 1), а ее дефицит обуславливает два основных метаболических нарушения:

1) увеличивает содержание 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), что приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду, а в легких (!) происходит недостаточное насыщение кислородом гемоглобина и тем самым усугубляется гипоксия (при анемии благодаря повышению 2,3-ДФГ в тканях оксигемоглобин легко отдает кислород тканям в условиях гипоксии);

2) истощаются молекулы АТФ, недостаток которых в эритроцитах приводит к нарушению функции АТФ-азного насоса эритроцитов и к потере К<sup>+</sup> с последующей дегидратацией и сморщиванием эритроцитов. Уменьшение количества воды в эритроцитах затрудняет оксигенацию и отдачу кислорода гемоглобином.

#### **Эпидемиология**

Наследственный дефицит этого фермента описан у жителей скандинавских стран, Японии, Италии, Мексики. Распространенность среди популяции белого населения составляет 1:20 000.

#### **Клиническая картина**

Клинические проявления дефицита активности пируваткиназы имеют различную степень хронического гемолиза и могут манифестировать от тяжелой желтухи новорожденных с фатальной анемией при рождении и тяжелого хронического гемолиза, зависящего от трансфузий эритроцитов, до умеренного гемолиза с периодами обострения во время инфекций, или полностью компенсированного гемолиза без проявления анемии.

Выявляются спленомегалия, гепатомегалия. Часто у больных наблюдаются осложнения в виде желчнокаменной болезни. Иногда бывает такое осложнение, как трофические язвы голеней. Гемолитические кризы могут быть обусловлены инфекцией, беременностью, у женщин – в период менструаций.

#### **Диагностика**

В клиническом анализе крови выявляются мишеневидные эритроциты, эритроциты с фестончатыми краями, а также высокое содержание ретикулоцитов. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы. Осмотическая резистентность при дефиците активности пируваткиназы нормальная, иногда снижается после суточной инкубации.

В миелограмме отмечается резкое раздражение красного ростка.

Содержание непрямого билирубина повышено. Выявляется снижение гаптоглобина.

Для уточнения диагноза необходимо определить активность фермента пируваткиназы. В типичных случаях для диагностики дефицита активности пируваткиназы используют качественные тесты. Широко применяют метод флуоресцирующих пятен: в норме в ходе реакции, катализируемой пируваткиназой, окисляется никотинамид-динуклеотид и при этом исчезает флуоресценция. При дефиците активности фермента флуоресценция не исчезает.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят, прежде всего, 1) с синдромом Жильбера, при котором имеет место высокий уровень непрямого билирубина, но отсутствуют признаки гемолиза (нет ретикулоцитоза, нет спленомегалии); в диагностике помогает определение мутации гена UGT1A1, которая характерна для синдрома Жильбера с последовательностью копий 7A/7A (в норме – 6A/6A, для гетерозигот – 7A/6A);

2) с вирусными гепатитами, при которых отмечается повышение содержания трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови, а также обнаруживаются маркеры вирусных гепатитов;

3) с наследственными дизэритропоэтическими анемиями – выявляется нормальный или сниженный уровень ретикулоцитов (помогает в диагностике также исследование миелограммы, трепанобиопсии);

4) приобретенными иммунными гемолитическими анемиями, в диагностике которых играет основную роль проба Кумбса, отсутствие врожденных аномалий скелета, не характерна наследственность.

### Лечение

До настоящего времени патогенетическое лечение не разработано.

1. При тяжелой анемии (с уровнем гемоглобина менее 60-70 г/л) – трансфузии эритроцитов, которые переливают по жизненным показаниям и для профилактики трофических язв, кардиомиопатии.

2. При множественных трансфузиях и перегрузке организма железом показана хелаторная терапия (подраздел 2.1.1).

3. Препараты витамина В9, в виду частого развития дефицита фолиевой кислоты. Обычно назначают по 0,5-1 мг препарата 1-2 раза в день курсами по 3 недели с перерывом в 2 месяца.

4. Спленэктомия не приводит к излечению, но дает незначительное клиническое улучшение. Обычно ее проводят при тяжелом течении и неспособно-

сти пациента переносить анемию.

5. У больных с камнями в желчном пузыре одновременно со спленэктомией проводят холецистэктомию.

Важно отметить, что вопрос о трансплантации клеток костного мозга остается не решенным. Трансплантация устраняет дефицит пируваткиназы, но выполняется редко, ввиду высокого потенциального риска для жизни больного от данного вида лечения.

### Прогноз

Прогноз зависит от степени тяжести анемии, как при других врожденных ГА. Нередко у больных образуются камни в желчном пузыре, что требует оперативного лечения. Также на прогноз может влиять перегрузка организма железом, обусловленная множественными трансфузиями, приводящая к сердечной, эндокринной, печеночной недостаточности.

**Анемии вследствие других нарушений глутатионового обмена (код МКБ10 – D55.1)** – гемолитические анемии, обусловленные недостаточностью ферментов, связанных с гексозомонофосфатным шунтом метаболического пути.

### Характеристика

Известно, что глюкоза в организме окисляется путем гликолиза и последующего цикла Кребса (цикл трикарбоновых кислот) до  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и АТФ. Для цикла Кребса необходимо участие митохондрий, а гликолиз осуществляется без их участия. Гликолиз играет основную роль в получении энергии эритроцитами. Однако глюкоза может идти и по альтернативному пути, при котором производятся другие продукты, необходимые клеткам. Одним из этих альтернативных путей является пентозофосфатный путь или, так называемый, гексозомонофосфатный шунт метаболического пути. При таком процессе происходит окисление глюкозо-6-фосфата с целью получения пентозы (Рис. 1 и 2), которая участвует в метаболизме глутатиона. В гомеостазе глутатиона важную роль играют ферменты, которые осуществляют биосинтез, метаболизм и его деградацию. Глутатион – это естественный антиоксидант организма, который защищает от повреждений, вызванных нестабильными кислородосодержащими молекулами (радикалами). Он синтезируется в цитоплазме всех клеток эукариот с участием  $\gamma$ -глутамилцистеинлигазы и глутатионсинтетазы. Важнейшим компонентом системы защиты организма от окисления свободными радикалами ( $\text{ROOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{ROH}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ) мембран клеток является глутатионпероксидаза. Этот фермент катализирует восстановление окисленной формы глутатиона (Г-SS-Г) до восстановленной (Г-SH). В процессе реакции в качестве источника водорода используется НАДФ-Н.

При дефиците ферментов глутатионового обмена (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионсинтетазы) происходит окисление мембран клеток с последующим гемолизом эритроцитов. Заболевания, протекающие с нарушением глутатионового

обмена, встречаются редко, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Родители такого пациента, как правило, не проявляют признаков заболевания.

#### **Клиническая картина и диагностика**

1. Анемия характеризуется чаще спонтанным гемолизом, реже провоцируется окислителями, гипогликемией, метаболическим ацидозом.

2. Характерна желтушность кожных покровов, увеличение непрямой фракции билирубина, снижение гаптоглобина.

3. Могут быть нарушения со стороны нервной системы, включая бессонницу, замедленную реакцию на раздражители, снижение когнитивных функций.

4. В миелограмме – гиперплазия эритроидного ростка.

#### **Лечение**

Специального лечения не разработано. Терапия сводится к купированию симптомов анемии при выраженном анемическом синдроме. При выявлении причинного фактора, например, использование лекарственных препаратов, обладающих окислительными свойствами, – их отмена.

**Анемии вследствие нарушения метаболизма нуклеотидов (код МКБ – 55.3)** – это гемолитические анемии, обусловленные дефицитом пиримидин-5'-нуклеотидазы, аденилаткиназы и некоторых других ферментов, участвующих в гомеостазе нуклеиновых кислот (нуклеотидов).

**Дефицит пиримидин-5'-нуклеотидазы.** Фермент пиримидин-5'-нуклеотидаза участвует в катаболизме рибонуклеиновой кислоты в молодых эритроцитах. При дефиците этого фермента нарушается синтез пиримидиновых нуклеотидов (нарушается отщепление неорганического фосфата от пиримидиновых мононуклеотидов и образование нуклеозидов) – урацил, тимин, цитозин; синтез пуриновых нуклеотидов (аденин, гуанин) не нарушен. Заболевание носит аутосомно-рецессивный тип наследования; вызвано мутацией гена P5'N. Встречается редко.

Клиническая картина характеризуется стойкой гемолитической анемией с базофильной зернистостью эритроцитов. Течение гемолиза может быть нетяжелым, но протекающим хронически. Дефицит данного фермента вызывается также отравлением свинца, поэтому клиническая картина будет схожа.

#### **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СТРУКТУРЫ ИЛИ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА (ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ)**

#### **Структура, разновидности и функциональные особенности гемоглобинов**

Молекула гемоглобина состоит из 4-х белковых молекул глобина и железосодержащей молекулы гема. Гем содержит в себе атом Fe, который связывает кислород. Переносчиком O<sub>2</sub> может быть только двухвалентное железо (Fe<sup>++</sup>). Основная часть гемоглобина у взрослого человека представлена гемо-

глобином А (HbA или HbA1) и состоит из двух цепей α-глобина и двух цепей β-глобина (цепи содержат по 141 и 146 аминокислот, соответственно), которые кодируются генами α-глобиновых кластеров и генами β-глобиновых кластеров, находящихся на различных хромосомах. Ген α-глобина локализован на 16 хромосоме (16p13.3), ген β-глобина – на 11 (11p15.5). На 11 хромосоме локализованы и гены глобинов γ-цепи, δ-цепи, ε-цепи, являющиеся аналогами цепи β-глобина. Эти варианты цепей глобина в процессе онтогенеза (от эмбриогенеза, органогенеза до новорожденного периода) в ходе развития зародыша и плода последовательно сменяют друг друга: с ε-цепи меняется на γ-цепь, затем ближе к рождению γ-цепь – на β-цепь, а при рождении еще в небольшом количестве синтезируется и δ-цепь. Аналогично аналогом α-цепи является ζ-цепь (ген расположен на 16 хромосоме). В онтогенезе происходит смена ζ-цепи на α-цепь.

Гемоглобин здорового взрослого человека содержит три компонента:

1) гемоглобин А (HbA1) представлен 2 α- и 2 β-глобинами, содержание в крови ребенка старше года и взрослого человека около 96-99%;

2) гемоглобин А2 (HbA2) представлен 2 α- и 2 δ-глобинами (вместо β-цепи стоит δ-цепь); синтезируется с первых дней рождения ребенка, содержится в небольшом количестве – до 1-2%;

3) гемоглобин F (HbF) представлен 2 α- и 2 γ-глобинами (заменена β- на γ-цепь). Содержание у здорового человека HbA2 и HbF не должно превышать 1-4%. Однако фетальный гемоглобин содержится в большом количестве у плода и новорожденного ребенка. Замена цепи глобина меняет его сродство к кислороду.

Физиологическая роль HbF заключена в том, что в период внутриутробного развития фетальный гемоглобин должен обладать более высоким сродством к кислороду, чтобы «отобрать» его от гемоглобина (HbA1) матери (во время плацентарного кровообращения) и обеспечить нужды плода. Кроме того, при дефиците синтеза β-цепи глобина, например, у больных β-талассемией, синтезируется γ-цепь или δ-цепь, что приводит к повышенному образованию HbF и HbA2. В патологии также возможно образование и тетрамеров, состоящих, например, из 4-х β-цепей глобинов – гемоглобин Н (HbH), или 4-х цепей γ-глобина – гемоглобин Bart, которые могут выявляться при полном нарушении (дефиците) синтеза α-глобина у пациентов с α-талассемией.

Таким образом, важно понимать, что различные цепи глобинов имеют значение в онтогенезе, когда синтез одной цепи поочередно сменяется другой, а также – при дефиците синтеза одной из цепей, когда происходит замена одной цепи на другую, синтезируемую на той же хромосоме (при талассемии). Так, примитивный (эмбриональный) гемоглобин (Hb Gover I, Gover II, Hb Portland), который может присутствовать

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

до 3 месяцев внутриутробного развития, сменяется фетальным, а далее фетальный замещается HbA1 (с 8-10 недели внутриутробного развития) и HbA2 (по-

сле рождения, содержится в среднем 1,5-3,1%). Онтогенез цепей глобинов представлен в таблице 1.

Таблица 1

### Онтогенез гемоглобинов

Тип гемоглобина	Цепи глобинов	Период развития эмбриона	Синтез глобинов
Эмбриональный период			
Hb Gower I (до 42%)	2 ζ-цепи (аналог α-цепи) и 2 ε-цепи (аналог β-цепи)	2-6 недели эмбрионального периода	В мезенхиме желточного мешка
Hb Gower II (до 24%)	2 α-цепи и 2 ε-цепи (аналог β-цепи)	2-6 недели эмбрионального периода	В мезенхиме желточного мешка и печени
Hb Portland	2 ζ-цепи и 2 γ-цепи (аналог β-цепи)	К 5-й неделе (эмбриональный период)	В мезенхиме желточного мешка и печени
Фетальный (плодный) период			
Фетальный гемоглобин – HbF (до 85%)	2 α-цепи и 2 γ-цепи (аналог β-цепи)	С 7 недели (плодный период)	В печени, позже в костном мозге
Гемоглобин взрослого – HbA1 (до 5-10%)	2 α-цепи и 2 β-цепи (постепенно γ-цепь сменяется β-цепью)	Начиная с 8-10 недели и до рождения (плодный период и взрослого человека)	В печени и костном мозге с постепенным образованием только в костном мозге
С периода рождения и у взрослого человека			
Фетальный гемоглобин – HbF (до 0,5%)	2 α-цепи и 2 γ-цепи (аналог β-цепи)	С 7 недели (плодный период)	В костном мозге
Гемоглобин взрослого – HbA1 (97%)	2 α-цепи и 2 β-цепи (постепенно γ-цепь сменяется β-цепью)	Начиная с рождения ребенка (взрослого человека)	В костном мозге
Гемоглобин взрослого – HbA2 (2,5%)	2 α-цепи и 2 δ-цепи (аналог β-цепи)	С момента рождения ребенка	В костном мозге

Важно подчеркнуть, что продолжительность жизни эритроцитов, содержащих гемоглобин А (гемоглобин взрослого человека), составляет 100-120 дней. Эритроциты, старея, разрушаются макрофагами селезенки, печени и костного мозга. Гемоглобин расщепляется на две составные части – гем и глобины: 1) молекулы глобинов распадаются на аминокислоты, которые поступают в общий пул свободных аминокислот печени и утилизируются в соответствии с потребностями организма; 2) от молекулы гема отщепляется железо, его захватывают транспортные белки, а в дальнейшем Fe идет на строительство нового гема или в депо. Оставшееся кольцо гема образует биливердин, который в печени превращается в билирубин и выводится в составе желчи в тонкую кишку.

Наследственное нарушение образования гема называют порфирией и протопорфирией. Наследственная патология синтеза цепей глобина или точечная мутация (миссенс мутация) нуклеотидной последовательности гена глобина называется гемоглобинопатией.

#### Классификации гемоглобинопатий

Существует несколько вариантов классификаций гемоглобинопатий, которые будут представлены

ниже. Классификация по Л.И. Идельсону и С. Harrison удобны для восприятия лекционного материала и для понимания патогенеза гемоглобинопатий. Однако в последние годы наиболее используемая классификация гемоглобинопатий по МКБ-10.

Классификация гемоглобинопатий (Л.И. Идельсон)

1. Анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина.

1.1. β-талассемия:

1.1.1. гомозиготная (большая β-талассемия),

1.1.2. гетерозиготная (малая β-талассемия).

1.2. βδ-талассемия.

1.3. α-талассемия:

1.3.1. гомозиготная по 4 генам,

1.3.2. гемоглобинопатия H (гомозиготная по 3 генам),

1.3.3. гомозиготная по 2 основным генам,

1.3.4. гомозиготная по 2 вспомогательным генам,

1.3.5. гетерозиготная по основному и вспомогательному гену,

1.3.6. гетерозиготная по основному гену,

1.3.7. гетерозиготная по вспомогательному гену.

1.4. Гемоглобинопатии группы Lepore.

2. Анемии, связанные с нарушением структуры це-

пей глобина.

2.1. Анемии, обусловленные носительством гемоглобина, изменяющего структуру в условиях гипоксии (S).

2.2. Анемии, обусловленные носительством стабильных аномальных гемоглобинов (C, D, E и др.).

2.3. Анемии, обусловленные носительством нестабильных аномальных гемоглобинов.

Классификация гемоглобинопатий (Harrison C.)

I. Наследственные.

A. Количественные гемоглобинопатии (талассемии):

1)  $\alpha$ -талассемия,

2)  $\beta$ -талассемия, в том числе наследственная персистенция гемоглобина F.

B. Качественные гемоглобинопатии:

1) гемоглобинопатии S,

2) гемоглобинопатии C,

3) гемоглобинопатии L.

4) нестабильные гемоглобины,

5) гемоглобины с измененным родством к кислороду,

6) наследственная метгемоглобинемия (гемоглобинопатии M).

V. Смешанные гемоглобинопатии:

1) HbE- $\beta$ -талассемия,

2) HbS- $\beta$ -талассемия,

3) HbC- $\beta$ -талассемия.

G. Наследственная метгемоглобинемия (недостаточность НАДН-метгемоглобинредуктазы).

Классификация гемоглобинопатий по МКБ-10.

1. Талассемия (код МКБ-10: D56):

- альфа-талассемия (код МКБ-10: D56.0);

- бета-талассемия (код МКБ-10: D56.1): анемия Кули, тяжелая талассемия, промежуточная талассемия, большая талассемия;

- дельта-бета-талассемия (код МКБ-10: D56.2);

- носительство признака талассемии (код МКБ-10: D56.3);

- наследственное персистирование фетального гемоглобина (НПФГ) (код МКБ-10: D56.4);

- другие талассемии (код МКБ-10: D56.8);

- талассемия неуточненная (код МКБ-10: D56.9):

Средиземноморская анемия (с другой гемоглобинопатией), талассемия (малая, смешанная, с другой гемоглобинопатией);

2. Серповидно-клеточные нарушения:

- серповидно-клеточная анемия с кризом Hb-SS болезнь с кризом (код МКБ-10: D57.0);

- серповидно-клеточная анемия без криза (код МКБ-10: D57.1): анемия без других указаний (БДУ), болезнь БДУ, нарушение БДУ;

- двойные гетерозиготные серповидно-клеточные нарушения (код МКБ-10: D57.2): болезнь Hb-SC; Hb-SD; Hb-SE; серповидно-клеточной талассемии;

- носительство признака серповидно-клеточности (код МКБ-10: D57.3): носительство гемоглобина S [Hb-S]; гетерозиготный гемоглобин S [Hb-AS];

- другие серповидно-клеточные нарушения (код МКБ-10: D57.8).

**Патогенез качественных и количественных гемоглобинопатий**

При качественных гемоглобинопатиях (серповидно-клеточная анемия) происходит изменение аминокислотной последовательности цепей глобина, при количественных гемоглобинопатиях (талассемия) – снижение скорости образования цепи глобина или отсутствие ее синтеза без изменения структуры самой цепи. Однако на самом деле различия между качественными гемоглобинопатиями и талассемией не абсолютны. Клиническая картина талассемии может возникать при аминокислотных заменах с образованием нестабильных гемоглобинов, при мутациях в терминирующем кодоне, приводящих к синтезу аномально длинных цепей гемоглобина (например, при гемоглобинопатии Constant Spring) или при слиянии генов  $\delta$ - и  $\beta$ -цепей, приводящих к синтезу аномально коротких цепей гемоглобина (например, при синдроме Lepore).

Цепи глобина обозначают греческими буквами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\lambda$ ,  $\epsilon$ ), а мутации – буквами в верхнем регистре. Например, A в верхнем регистре используется для обозначения нормального гемоглобина, а относительно широко распространенный гемоглобин S нередко обозначается как  $\beta$  с буквой s в верхнем регистре ( $\beta$ s). Чаще, однако, указывается, какая замена аминокислоты произошла, и тогда гемоглобин S обозначается как  $\beta$ (6Глу→Вал), при этом саму мутацию принято указывать в верхнем регистре, а именно:  $\beta$ 6Глу→Вал.

Мутации, ведущие к  $\beta$ -талассемии, обозначаются как  $\beta$ (0). Если обе  $\beta$ -цепи полностью отсутствуют, то записывают в верхнем регистре ( $\beta$ 0), если какое-то количество  $\beta$ -цепей все же синтезируется, например, у гетерозигот, то обозначают как  $\beta$ +. При  $\delta$ -талассемии в гомозиготном состоянии нарушен синтез как  $\delta$ -, так и  $\beta$ -цепей; у таких пациентов сохранена лишь  $\gamma$ -цепь и, следовательно, у них будет выявляться фетальный гемоглобин. Однако, если будет гетерозигота  $\delta$ -талассемии, то гемоглобин A2 ( $\alpha$ 2 $\delta$ 2) у них будет присутствовать, но возможно его снижение. При  $\alpha$ (0) талассемии обязательно имеется делеция обоих  $\alpha$ -локусов (ее обозначают также  $\alpha$  Tal<sub>1</sub>), а при  $\alpha$ (+) талассемии – делеция одного из этих локусов (ее обозначают также  $\alpha$  Tal<sub>2</sub>). Иногда двойная делеция обозначается как (-), а одиночная – как (- $\alpha$ ).

В зависимости от тяжести проявлений, талассемии подразделяют на малые, промежуточные и большие. Малые талассемии характерны для гетерозигот, в то время как большие – для гомозигот или смешанных гетерозигот, промежуточные – это тяжелое течение трансфузионно зависимые гетерозиготы или легкое течение у гомозигот. Для гомозигот характерна развернутая клиническая картина болезни – это всегда большая талассемия. Гетерозиготы обычно клинически не проявляются, выявляясь лишь при лабораторном исследовании, например, в виде снижения



уровня гемоглобина в крови, снижения эритроцитарных индексов, повышения HbF и/или HbA<sub>2</sub>. Известны, например, носители мутаций, обуславливающих синтез гемоглобина S ( $\beta\alpha/\beta\text{s}$ ), гемоглобина C ( $\beta\alpha/\beta\text{c}$ ) или вызывающих  $\beta$ -талассемии (малые талассемии).

Разновидностью  $\beta$ -талассемии можно считать наследственную персистенцию гемоглобина F, при которой синтезируется небольшое количество  $\beta$ -цепей, а основная часть гемоглобина в организме представлена гемоглобином F (HbF); при этом признаки талассемии выражены слабо или отсутствуют.

Помимо врожденных выделяют и приобретенные гемоглобинопатии, которые обусловлены действием химического вещества, изменяющего структуру гемоглобина, вызывая синдромы, которые называют по образуемому при этом пигменту. К ним относятся: а) метгемоглобинемия (окисленный гемоглобин, содержащий трехвалентное железо Fe<sup>3+</sup> вместо двухвалентного Fe<sup>2+</sup>), б) сульфгемоглобинемия (сера внедряется в порфириновое кольцо, нарушая способность связывать кислород), в) карбоксигемоглобинемия (окись углерода связывается с железом гема).

Далее переходим к детальному рассмотрению ряда наследственных гемоглобинопатий.

**А. Количественные гемоглобинопатии** – талассемии – это группа заболеваний с наследственным (врожденным) нарушением синтеза одной из цепей глобина. Талассемии являются самыми распространенными наследственными болезнями человека.

**Бета-талассемия / $\beta$ -талассемия/ (код МКБ-10: D56.1, D56.2, D56.3, D56.4)**

### Патогенез

$\beta$ -талассемии характеризуются полным или частичным нарушением синтеза  $\beta$ -цепи глобина, в результате: 1) синтезируется избыточное количество  $\alpha$ -цепей глобина, которые не образуют тетрамеры, а связываются с мембраной эритроцитов и повреждают ее, приводя к гемолизу; 2) вместо  $\beta$ -цепи по при-

чине делеций и перестроек в  $\beta$ -глобиновом кластере синтезируются цепи, расположенные на той же 11 хромосоме –  $\gamma$ -,  $\delta$ -, или  $\epsilon$ -цепи с образованием других форм гемоглобина (HbA<sub>2</sub>, HbF, HbP) и, соответственно, разных форм талассемий. В виду хронической гипоксии происходит гиперплазия костного мозга.

Идентифицировано множество делеций в  $\beta$ -глобиновом кластере. Может быть более протяженная делеция. Так, если удаляется (del) одновременно 1)  $\beta$ - и  $\delta$ -цепи, то образуется  $\beta\delta$ -талассемия, 2) если  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепи, то –  $\beta\gamma$ -талассемия, и 3) если  $\beta$ -,  $\delta$ - и  $\gamma$ -цепи глобинов, то получается  $\beta\delta\gamma$ -талассемия.

Причиной развития  $\beta$ -талассемии может быть нарушение сплайсинга (фрагментация), приводящее к нестабильности м-РНК, дефекты биосинтеза белков на рибосоме (трансляция). При  $\beta\delta$ -талассемии также имеется делеция гена, ответственного за синтез  $\beta$ -цепи. Делеция гена  $\beta$  и  $\delta$ -цепей обнаружена при наследственном персистировании фетального гемоглобина (F). При гемоглобинопатии Лероге происходит делеция в генах, ответственных за синтез  $\beta$  и  $\delta$ -цепей, а затем – образование слитных  $\beta$  и  $\delta$ -генов.

### Эпидемиология

Распространенность. Наиболее распространена  $\beta$ -талассемия в странах Средиземноморья (Греция, Италия) – до 23-30%, а также в арабских странах, Израиле, Китае, Пакистане, Испании, Португалии. В то же время  $\alpha$ -талассемия широко распространена в Африке (до 60-80%), Таиланде, Лаосе.

$\beta$ -талассемия гомозиготная форма (код по МКБ-10: D56.1) («большая талассемия», болезнь Кули) – нарушен синтез  $\beta$ -цепи глобина (полная потеря), при которой происходит замена  $\beta$ -цепи на  $\gamma$ -цепь (с образованием HbF) и/ или  $\delta$ -цепь (с образованием HbA<sub>2</sub>) глобинов. Впервые описана в 1925 году Т. Cooley и Р. Lee у выходцев из средиземноморских стран.

Промежуточная форма талассемии – это вариант гомозиготной формы бета-талассемии с легким те-



Рисунок 3. Рентгенограмма пациентки А. 43 лет. Выраженный остеопороз костей предплечья, запястья, кисти (видны гаверсовы каналы – трубчатые полости в компактном веществе костей).

чением, либо вариант гетерозиготной формы бета-талассемии с тяжелым течением, напоминающую по клинической картине тяжелую талассемию или болезнь Кули.

**Клиническая картина**

1. Тяжелая гемолитическая анемия с детства, требующая постоянных трансфузий эритроцитов.

2. Бледность, желтуха и отложение меланина, что придает коже особый медный оттенок.

3. Задержка роста, изменение костей вследствие увеличения объема костного мозга с выраженным остеопорозом (Рис. 3 и Рис. 4), деформация черепа (башенный череп), монголоидное лицо.

4. Характерны выраженная гепатоспленомегалия, гиперспленизм, усиливающий клинику анемии.

**Осложнения:**

1) перегрузка организма железом с развитием гемосидероза внутренних органов – легких, сердца (кардиомиопатия), печени (цирроз), эндокринных органов (сахарный диабет, гипогонадизм, низкорослость);

2) при гомозиготной β-талассемии – частые инфекционные осложнения;

3) трофические язвы в области голени;

4) выраженный остеопороз, вплоть до переломов костей, сдавление периферических нервов;

5) желчнокаменная болезнь с детства.

**Диагностика**

В анализах периферической крови отмечается гипохромная анемия с выраженным микроцитозом (снижение MCV < 60 фл, MCH < 20 пг/л), постоянный ретикулоцитоз (часто выше 5-10% или 50-100‰). При микроскопии мазка выявляют мишеневидные эритроциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, а также часто обнаруживаются базофильные и оксифильные

нормобласты. В стерильном пунктате при изучении морфологии костного мозга отмечается раздражение «красного ростка», увеличение содержания сидеробластов. Отличительным признаком от мембранопатий является повышение осмотической резистентности эритроцитов. Уровень билирубина увеличен за счет непрямой фракции. В сыворотке крови повышено содержание железа (за счет постоянного гемолиза) и ферритина за счет перегрузки организма железом. При гомозиготной талассемии увеличено содержание фетального гемоглобина (HbF), гемоглобина A2. При рентгенологическом обследовании – выраженный остеопороз («прозрачные кости»), симптом «щетки» или симптом «ежика» (Рис. 5).

Во время беременности при подозрении на гомозиготную форму β-талассемии (если отец и мать являются гетерозиготами бета-талассемии) показана пренатальная диагностика. Для этого из амниотической жидкости получают клетки плода и с помощью ПЦР исследуют на мутацию в генах, кодирующих β-цепь глобина. Целесообразность перинатальной диагностики диктуется тем, чтобы при выявлении гомозиготы по талассемии ставится вопрос о прерывании беременности, что используется в Греции.

**Дифференциальный диагноз**

Большую β-талассемию (гомозиготную форму) необходимо дифференцировать с наследственным персистированием фетального гемоглобина, при котором также увеличивается содержание HbF, но в отличие от β-талассемии нет дисбаланса в синтезе цепей глобина. β-талассемию также дифференцируют с α-талассемией. При α-талассемии не увеличивается количество фетального гемоглобина и гемоглобина A2, что нередко затрудняет диагностику этой талассемии. При дифференциальной диагностике



*Рисунок 4. Рентгенограмма пациентки А. 43 года. Выраженный остеопороз костей стопы и верхней трети голени. (Видны гавверсовы каналы, вследствие гиперплазии костного мозга)*

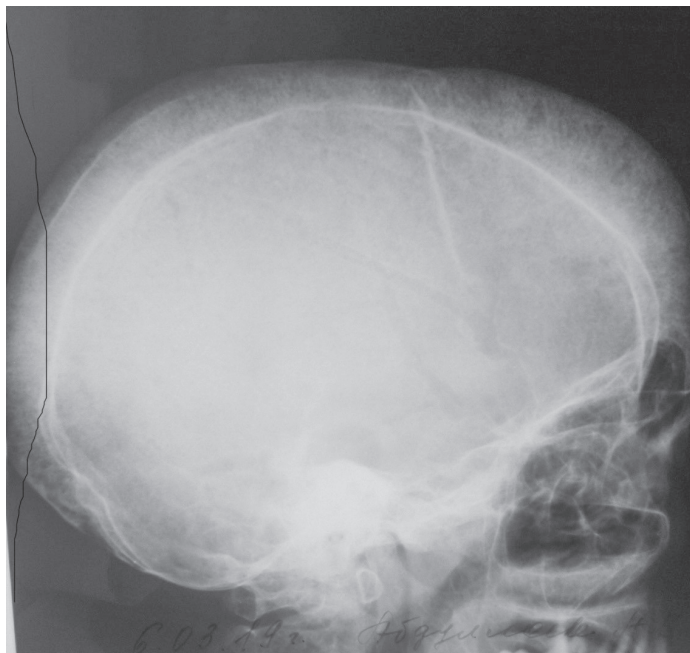


Рисунок 5. Рентгенограмма черепа пациентки А. 43 года (боковой снимок). Выраженный остеопороз костей черепа («прозрачные» кости черепа), симптом «щетки»

$\beta$ -талассемии и  $\beta\delta$ -талассемии следует помнить, что при  $\beta\delta$ -талассемии не увеличено содержание А2.

Описано схожее с талассемией заболевание, которое наследуется доминантно, называемое синдромом сверхнестабильного гемоглобина. Такой гемоглобин крайне нестабилен и его обнаружить в эритроцитах не удастся. Диагноз можно подтвердить только на основании выявления мутации в гене глобина. Несмотря на то, что мутация имеется лишь в одной (доминантное наследование) из копий гена  $\beta$ -цепи глобина, сверхнестабильный гемоглобин так повреждает эритроциты, что развивается тяжелая гемолитическая анемия.

### Лечение

1. Важно подчеркнуть, что без лечения больные «большой  $\beta$ -талассемией» (гомозиготная форма) погибали в детстве. Регулярные переливания эритроцитарной массы (оптимально – отмытых или размороженных эритроцитов) позволяют продлить жизнь, а также предотвратить задержку роста при условии, что содержание гемоглобина поддерживается на достаточном уровне.

2. При значительном увеличении селезенки, явлениях гиперспленизма показана спленэктомия, которую обычно проводят в 5-летнем возрасте или ранее.

3. Учитывая, что у таких больных имеет место хронический гемолиз и многократные трансфузии эритроцитов развивается перегрузка организма железом. Для предотвращения гемосидероза таким пациентам назначают хелаторную терапию – эксиджад (дефиразинокс) по 20-40 мг/кг или джадену по 14-28 мг / кг.

4. При развитии желчнокаменной болезни показана

на холецистэктомия.

5. В связи с частым развитием дефицита фолиевой кислоты у больных талассемией назначают витамин В9 (фолиевая кислота) по 1-2 мг в сутки по 3 недели с перерывом в 1-2 месяца.

6. Излечение возможно лишь при аллогенной трансплантации костного мозга или аллогенной трансплантации периферических стволовых клеток.

7. В редких случаях применяют препараты рекомбинантного эритропоэтина параллельно с гидроксимочевинной по 1000 мг в день. Обоснование такой терапии заключается в том, чтобы, с одной стороны, подавить пролиферацию миелоидного ростка, но ускорить пролиферацию и дифференцировку эритроидного. Подобная терапия позволяет сократить объем трансфузий эритроцитов.

8. Луспатерцепт (реблосил) – активатор созревания клеток эритроидного ростка. Препарат вводят подкожно по 1 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели. Данный препарат эффективно снижает трансфузионную зависимость у больных талассемией.

**$\beta$ -талассемия гетерозиготная форма (код по МКБ-10: D56.3)** («малая талассемия», болезнь E. Rietti). При «малой бета-талассемии» происходит неполная утрата  $\beta$ -цепи (теряется одна из двух бета цепей), поэтому у такого пациента сохраняется образование HbA1, но в сниженном количестве, при этом выявляется повышенное содержание HbA2 и HbF.

### Клиническая картина

1. Заболевание характеризуется гемолитической анемией, как правило, легкой или умеренной степени тяжести, чаще без анемического синдрома, но проявляющейся выраженным микроцитозом. У таких боль-

ных анемию выявляют случайно при проведении профосмотра, нередко путают с железодефицитной анемией.

2. У больных может отмечаться иктеричность кожи и склер. Кожные покровы могут быть медного оттенка.

3. Характерна разной степени выраженности гепатоспленомегалия.

4. Частое осложнение – ЖКБ.

5. Характерен дефицит фолиевой кислоты, усиливающий симптомы анемии.

#### **Диагностика**

Важным диагностическим и дифференциально-диагностическим признаком является повышение до 4-6% содержания фракции гемоглобина A2 (норма HbA2 не превышает 3%), а у 50% больных – увеличение содержания фетального гемоглобина (HbF) до 2-5%. Окончательный же диагноз ставится на основе определения скорости синтеза цепей глобина.

#### **Лечение**

«Малая β-талассемия» не требует особого лечения, за исключением назначения профилактических доз фолиевой кислоты.

Однако у небольшого процента пациентов все же может выявляться выраженная гемолитическая анемия, требующая трансфузий эритроцитов, спленэктомии. Такое течение талассемии называется промежуточной формой.

**Дельта-бета-талассемия/δβ-талассемия/ (код по МКБ-10: D56.2)** – это различные талассемии, при которых синтез α-цепи глобина нормальный, а синтез второй цепи нарушен. При этом вторая цепь состоит из фрагментов β- и δ-цепи. Их еще называют гемоглинопатиями группы Lероге. Различают пять гемоглинопатий группы Lероге, которые отличаются друг от друга участками β и δ-цепей. Эти гемоглинопатии встречаются крайне редко и не имеют большого клинического значения.

#### **Патогенез**

При этой форме наблюдается нарушение синтеза β- (нарушение образования HbA) и δ-цепей (нарушен синтез HbA2) глобина. Причиной такой перестройки между структурными генами дельта и бета, находящимися в близости на одной хромосоме является неодинаковый кроссинговер этих локусов. В результате образуется аномальный ген – дельта-бета, который приводит к синтезу δβ-цепи. Поэтому образуется так называемый гемоглобин Lероге – это аномальный гемоглобин, который образован 2α-цепями и 2δβ-цепями (две дельта-бета цепи).

#### **Клиническая картина**

δβ-талассемии не отличается от гетерозиготной формы β-талассемии. Аномальный гемоглобин достигает 5-10%.

В то же время при гомозиготной форме концентрация аномального гемоглобина достигает более 10-20%, а остальная часть представлена фетальным гемоглином (HbF). Клиника напоминает болезнь

Кули («большую талассемию»).

#### **Диагностика**

Отмечается увеличение фетального гемоглобина при нормальном или сниженном содержании гемоглобина A2. При гомозиготной форме δβ-талассемии определяется более 20% аномального гемоглобина Lероге, а остальной представлен 2α- и 2γ-цепями – фетальным гемоглином. Для диагностики данного варианта талассемии используют исследование биосинтеза цепей глобина или ДНК гена, кодирующего β-цепь глобина.

Лечение аналогично, как при β-талассемии.

**Наследственное персистирование фетального гемоглобина (код по МКБ-10: D56.4)** – отмечается повышение синтеза фетального гемоглобина (HbF) в эритроцитах. У гетерозигот HbF может достигать 10-30%, у гомозигот – до 100%.

Наиболее часто такая аномалия встречается у греков и лиц черной расы.

При этом состоянии не выявляется ни клинико-гематологические нарушения, ни дисбаланс между синтезом α-цепи и другой цепи, с которой α-цепь должна быть связана.

Лечение не требуется.

**Альфа-талассемия /α-талассемия/ (код по МКБ-10: D56.0)** – это наследственная гемолитическая анемия, при которой снижено образование нормального гемоглобина в результате частичного или полного блокирования синтеза α-цепей в молекуле глобина.

#### **Эпидемиология**

Максимальная частота встречаемости наблюдается на Дальнем Востоке, преимущественно на Индокитайском полуострове (Таиланд), реже в Греции, Турции, Италии. В нашей стране случаи α-талассемии не выявлены, хотя они могут иметь место, но по причине сложности лабораторной диагностики их недостаточно обследуют и нередко ведут их под маской другого заболевания, например, β-талассемии, резистентной гипохромной железодефицитной анемии.

#### **Патогенез**

Синтез α-цепи глобина контролируется двумя парами неодинаковых по значению генов. Блокирование синтеза цепей α одновременно приводит к нарушению образования трех видов физиологического гемоглобина: HbA, HbF, HbA2, и при этом электрофорез гемоглобина у взрослого человека с гетерозиготной формой нормальный(!). При α-талассемиях у новорожденных и грудных детей возникает избыток γ-цепей глобина с образованием γ4-тетрамеров (называется гемоглобин Bart's), а в более старшем возрасте и у взрослых – избыток β-цепей с образованием β4-тетрамеров (называется гемоглобин H). Оба тетрамера отличаются высокой неустойчивостью и не способны переносить кислород. HbH легко оседает в клетках с образованием включений. При альфа-талассемии нарушения характерны в виде неэффективного эритропоэза и укорочения жизни эритроцитов.

Установлено два основных вида мутаций: 1) талас-

семия  $\alpha 1$  ( $\alpha$  Тал<sub>1</sub> – тяжелая талассемия, нарушено кодирование обеих альфа-цепей одной хромосомы), 2) талассемия  $\alpha 2$  ( $\alpha$  Тал<sub>2</sub> – слабая талассемия, нарушено кодирование только одной альфа цепи одной хромосомы, другая берет на себя функцию синтеза  $\alpha$ -цепи, анемии не будет). Т.е. в нормальном геноме человека

имеется 4 гена, кодирующих альфа-цепи (по 2 пары генов). Сочетание этих видов мутаций обуславливает клинико-гематологическую картину. В таблице 2 приведена классификация, основанная на электрофоретическом анализе гемолизата крови, полученного из пуповины (плацентарная/ пуповинная кровь).

Таблица 2

Классификация альфа-талассемий

Гемоглобин (цепи глобинов)	Клиническая картина	Виды гемоглобинов
$\alpha \alpha$ $\beta \beta$	Здоров	Нормальный HbA
$\alpha$ Тал <sub>1</sub> $\alpha$ Тал <sub>1</sub> ( $\beta$ цепи отсутствуют)	Водянка и гибель плода (плодное водяночное скопление)	Hb Bart's 80-90%. Остальная часть – HbH и Hb Portland
$\alpha$ Тал <sub>1</sub> $\alpha$ $\beta \beta$	Слабая форма талассемии («малая $\alpha$ -талассемия»)	У взрослого HbA (норма) При рождении Hb Bart's 5-10%
$\alpha$ Тал <sub>2</sub> $\alpha$ $\beta \beta$	Здоров	У взрослого HbA (норма) При рождении Hb Bart's 1-2%
$\alpha$ Тал <sub>1</sub> $\alpha$ Тал <sub>2</sub> $\beta \beta$	Умеренная гемолитическая анемия (гемоглобинопатия H)	HbH 5-30% + малое количество Hb Bart's у взрослого
$\alpha$ Тал <sub>1</sub> CS* $\beta \beta$	Умеренная гемолитическая анемия	HbH примерно 20% + HbCS 1-2% + HbA до 80% часть у взрослого

\*Примечание: CS – Constant Spring – гемоглобин CS характеризует удлинённые цепи  $\alpha$  и довольно медленный ритм их синтеза, что количество его в эритроцитах незначительное (1-2%)

### Клиническая картина

Варианты альфа-талассемии в зависимости от инактивации числа  $\alpha$ -цепей.

1. Гомозиготная форма ( $\alpha$  Тал<sub>1</sub> $\beta$ (0)  $\alpha$  Тал<sub>1</sub> $\beta$ (0)), возникает при инактивации всех четырех генов  $\alpha$ -цепей глобина. Ребенок рождается мертвым (с клиникой водянки плода) или погибает вскоре после рождения. Характерны выраженные отеки; концентрация гемоглобина в крови резко снижена и почти весь он представлен гемоглобином Bart's.

2. Гемоглобинопатия H ( $\alpha$  Тал<sub>1</sub> $\beta$   $\alpha$  Тал<sub>2</sub> $\beta$ ), возникает при инактивации трех из четырех генов  $\alpha$ -цепей глобина. Характеризуется умеренной, реже, выраженной гемолитической анемией. У больных наблюдается микроцитарная гипохромная анемия. Ее отличает от других форм талассемии наличие множества мелких включений во всех эритроцитах (выпавший в осадок гемоглобин H). Симптомы обычно появляются уже в детстве, но в легких случаях их выявляют лишь в зрелом возрасте. Характерные проявления – гемолитическая анемия и выраженная спленомегалия, возможна гепатомегалия.

3. «Малая  $\alpha$ -талассемия» ( $\alpha$  Тал<sub>1</sub> $\beta$   $\alpha\beta$ ), обусловлена делецией или инактивацией двух генов  $\alpha$ -цепей. Характерна слабая форма талассемии с легкой, клинически незначимой анемией.

4. Инактивация одного гена  $\alpha$ -цепи не приводит к анемии и такие лица здоровы.

### Диагностика

При  $\alpha$ -талассемии также, как и при  $\beta$ -талассемии в анализах крови отмечается ретикулоцитоз, повы-

шение непрямого билирубина, сывороточного железа, ферритина, увеличение осмотической резистентности эритроцитов. В костном мозге – раздражение «красного ростка». «Большую  $\alpha$ -талассемию» (инактивация трех или четырех генов  $\alpha$ -цепей глобина) легко диагностировать по наличию гемоглобина Bart's более 80% ( $\gamma 4$ -тетрамеры) у грудных детей и гемоглобина H ( $\beta 4$ -тетрамеры) у взрослых. Оба эти гемоглобина обладают высокой электрофоретической подвижностью. Окраска бриллиантовым крезоловым синим, обладающая свойствами окислителя, позволяет выявить в эритроцитах типичные включения.

Наиболее достоверным методом диагностики является определение скоростей синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей глобина в ретикулоцитах, выделенных из крови больного. В диагностике альфа-талассемии помогает исследование структуры ДНК генов, кодирующих  $\alpha$ -цепь. Пренатальная диагностика заключается в определении методом ПЦР мутации в генах, кодирующих  $\alpha$ -цепь глобина.

### Лечение

При делеции одного или двух генов  $\alpha$ -цепей глобина лечения не требуется.

При гемоглобинопатии H показаны: 1) трансфузии эритроцитной взвеси в зависимости от тяжести анемического синдрома; 2) спленэктомия – при спленомегалии и гиперспленизме; 3) хелаторная терапия – при посттрансфузионной перегрузке железом; 4) фолиевая кислота по 1-2 мг ежедневно по 3 недели с перерывами по 1-2 месяца; 5) возможна холецистэк-

томия – при желчнокаменной болезни.

**Б. Качественные гемоглинопатии**

**Серповидно-клеточная анемия (код по МКБ-10 – D57.0, D57.1, D57.2, D57.3, D57.8)** – разновидность наследственной ГА, характеризующаяся нарушением структуры гемоглобина, изменяющего свою структуру в условиях гипоксии, и присутствием в крови эритроцитов серповидной формы.

Выделяют следующие варианты серповидно-клеточных анемий:

- серповидно-клеточная анемия с кризом Hb-SS (D57.0);
- серповидно-клеточная анемия без криза (D57.1);
- двойные гетерозиготные серповидно-клеточные нарушения (D57.2): Hb-SC, Hb-SD, Hb-SE;
- носительство признака серповидно-клеточности (D57.3): носительство гемоглобина S (HbS) или гетерозиготный тип гемоглобина S (Hb-AS);
- другие серповидно-клеточные нарушения (D57.8).

**Патогенез**

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В основе мутации при серповидно-клеточной анемии лежит замена в гене глобина нуклеотида тимина на аденин в шестом кодоне, что приводит к замене аминокислоты глутамина на валин в β-полипептидной цепи глобина (α2β26глу→вал), в результате чего синтезируется аномальный гемоглобин S (HbS). Гемоглобин S после отдачи кислорода в тканях приобретает консистенцию высокополимерного геля, становясь в сотни раз менее растворимым по сравнению с нормальным. В результате падения растворимости гемоглобина эритроциты, несущие деоксигемоглобин S, деформируются и приобретают характерную полулунную (или серповидную) форму. Такие эритроциты становятся ригидными, малопластичными; в сосудистом русле увеличивается вязкость крови, что может приводить к сосудистому стазу и тромбозам. Кроме того, вследствие ригидности серповидно-измененных эритроцитов и увеличения прилипания их к стенкам сосудов нарушаются реологические свойства крови.

Способность эритроцитов к образованию серповидных форм эритроцитов зависит от содержания гемоглобина S. Так как заболевание носит аутосомно-рецессивный тип наследования, то при гетерозиготном носительстве (обозначают Hb-AS) с уровнем гемоглобина S до 50% и наличием нормального HbA около 50% клинических проявлений заболевания у пациента не наблюдается или возникает в определенных условиях (при гипоксии). Так, установлено, что при гетерозиготной форме (с наличием Hb-AS) для возникновения феномена серповидно-клеточности требуется снижение парциального давления кислорода (pO<sub>2</sub>) в крови менее 10 мм рт.ст., уровня, которого в организме практически не встречается. В то же время у гомозигот (с наличием Hb-SS) серповидные эритроциты формируются при pO<sub>2</sub> менее 60 мм рт.ст.,

которое в норме существует в капиллярах и венах. Поэтому при гетерозиготном носительстве говорят о серповидно-клеточной аномалии. В то же время в случае гомозиготного носительства с наличием только HbS (обозначают Hb-SS) говорят о серповидно-клеточной анемии, которая протекает с раннего возраста, а течение заболевания тяжелое.

Помимо нормального гемоглобина A, аномального гемоглобина S также могут выявляться гемоглобины C, D, E, относящиеся к стабильным гемоглобинам, и вызывающие легкие формы течения заболеваний по типу серповидно-клеточной анемии. Варианты аномальных гемоглобинов C, D увеличивают образование серповидности эритроцитов у гетерозигот, содержащих гемоглобин S. Такое сочетание носительства обеих гетерозигот по гемоглобину S и C обозначают Hb-SC. В то же время гемоглобин F задерживает образование серповидных эритроцитов благодаря большему сродству HbF к кислороду. Также усиливают серповидность снижение или повышение температуры, ацидоз, гипоксия, повышение тонуса сосудов и вязкости крови. Возникновению гемолитических кризов способствуют инфекции, гиповолемия, гипоксия, ацидоз, лихорадка, голодание.

**Эпидемиология**

Наибольшая распространенность серповидно-клеточной анемии отмечена в Центральной и Восточной Африке, Ближнего и Среднего Востока, Средиземноморского бассейна, Индии, а также среди населения черной расы Южной Америки, США, стран Карибского бассейна (на Кубе). Частота носительства гемоглобина S в этих регионах может достигать 40%, при этом общее число носителей HbS достигает около 300 млн. человек. Малярийный плазмодий не может проникнуть в эритроцит серповидной формы, поэтому лица с носительством HbS обладают повышенной устойчивостью к заражению малярией.

**Клиническая картина**

У новорожденных и детей раннего возраста в связи с высоким уровнем фетального гемоглобина в течение первых 8-10 недель анемия может не проявляться. В дальнейшем заболевание манифестирует у ребенка с болевого синдрома или после перенесенного инфекционного заболевания. Однако заболевание может длительный период жизни и не проявляться, пациенты чувствуют себя удовлетворительно.

1. У пациента с гомозиготной формой (Hb-SS) отмечается гемолитическая анемия, с содержанием в крови до 90% серповидных эритроцитов. При раннем возникновении гемолитической анемии характерна задержка физического и умственного развития. У детей имеет место отставание в росте, позднее половое развитие, ночное недержание мочи.

2. Желтуха, особенно в период гемолитических кризов.

3. Спленомегалия, может быть увеличение печени.

4. Тромботические осложнения, в том числе поражение костно-суставной системы (наблюдаются не-

кризы головок бедренной и плечевой костей). Могут быть дактилиты, обусловленные ограниченными васкулярными некрозами костной ткани пальцев, чаще в возрасте 1-4 лет после воздействия холода. Кроме того, проявлением тромбозов являются инфаркты легких, приступы сильной боли в животе, инфаркты селезенки, почек, мозга. Могут быть нарушения зрения (тромбозы сосудов сетчатки).

5. В связи с гиперплазией костного мозга с расширением медуллярных полостей, часто бывает остеопороз костей скелета.

Для серповидно-клеточной анемии характерно кризовое течение в виде гемолитических, апластических, секвестрационных и вазоокклюзионных кризов, которые возникают в условиях интеркуррентной инфекции, стрессовых факторов, обезвоживания, гипоксии, беременности и прочих.

1. Гемолитический криз у пациентов с серповидно-клеточной анемией наблюдается редко вследствие течения хронического гемолиза. Однако может развиваться очень быстрый гемолиз с падением уровня гемоглобина вплоть до анемической комы. Гемолитические кризы требуют неотложной терапии, включающей трансфузии эритроцитов, инфузионную терапию. Причиной гемолитических кризов чаще всего является малярия и другие инфекции, носящие септический характер. Выявляется фебрильная лихорадка, усиливается желтушность и бледность кожных покровов, быстро повышается свободный билирубин, увеличивается число ретикулоцитов выше 100-150%.

2. Апластические кризы могут возникать после выраженного гемолиза. Характеризуются резким падением ретикулоцитов, нередко менее 1‰ (< 0,1%). Причиной такого криза является парвовирусная инфекция. Усугубить клинику может также дефицит фолиевой кислоты, очень характерный для всех гемолитических анемий.

3. Вазоокклюзионные кризы (сосудистоокклюзионные) кризы являются частым и опасным осложнением заболевания. Они обусловлены взаимодействием между эндотелием сосуда, плазменными факторами свертывания крови, лейкоцитами и измененными эритроцитами. Нарушается кровоснабжение, что приводит к тканевой гипоксии и гибели клеток. Такие кризы проявляются локальным болевым синдромом, чаще в костях, грудной клетке, животе. Также может отмечаться повышение температуры, локальные инфаркты тканей. Инфаркты селезенки, сопровождающиеся абдоминальными болями, чаще наблюдаются в возрасте 6 лет и старше, что может приводить даже к синдрому «аутоспленэктомии». При поражении церебральных сосудов возможно развитие инсульта головного мозга.

4. Секвестрационные кризы являются следствием внезапного массивного депонирования (секвестрации) крови (эритроцитов) в селезенке и печени; при этом признаков усиления гемолиза не наблюдается.

Такие кризы сопровождаются гепато- и спленомегалией, сильными болями в животе, резкой артериальной гипотонией. Секвестрационные кризы приводит к гиповолемии, падению гемоглобина ниже 60 г/л, нарушению гемодинамики и развитию шока. Они чаще возникают у детей младшего возраста, но могут быть и у взрослых, особенно при сочетании с β-талассемией или при гемоглобинопатии SC. Секвестрационные кризы являются наиболее частой причиной летальных исходов у детей.

### Диагностика

В клиническом анализе крови – снижение уровня гемоглобина (50-100 г/л), анемия носит нормохромный характер. В мазках периферической крови обнаруживаются серповидные эритроциты, отмечается базофильная пунктация эритроцитов, мишеневидность, повышено содержание ретикулоцитов, часто выявляются нормобласты в периферической крови. Также в гемограмме выявляется лейкоцитоз (без признаков инфекции) и тромбоцитоз. Непрямой билирубин повышен. В миелограмме отмечается раздражение «красного ростка». Однако при апластических кризах ретикулоциты снижаются до 0-0,1%, а в миелограмме выявляется резкое угнетение красного кроветворного ростка с эритроидными клетками больших размеров (поражение парвовирусом). Уровень железа и ферритина до 10-летнего возраста может быть в пределах нормы, и повышаться в более старшем возрасте, особенно после многократных переливаний эритроцитов.

### Лечение

Специфическое лечение не разработано. Терапия сводится к купированию тех или иных симптомов.

1. Оксигенотерапия оказывает положительный эффект, способствуя улучшению растворимости гемоглобина S и быстрому купированию острого состояния.

2. Используется адекватная инфузионная терапия.

3. Трансфузии эритроцитов при выраженной и тяжелой анемии.

4. При сильных болях в животе назначают парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, морфин, слабительные, противорвотные препараты, ингаляции кислородом.

5. При подозрении на тромбоз – гепаринотерапия, например, нардропарин кальция (фраксипарин) по 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела (соответствует 0,1 мл на 10 кг массы тела) 2 раза в день в течение 10 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 1 раз в день, клексан по 0,1 мл на 10 кг массы тела 2 раза в день.

6. Фолиевая кислота в дозе 1-2 мг в сутки.

7. Положительный эффект наблюдается от приема препаратов, повышающих содержание фетального гемоглобина (гидроксимочевина в дозе 10-25 мг/кг в сутки, для взрослых доза 1000 мг в сутки). Постоянный прием препарата позволяет существенно уменьшить количество кризов, сократить трансфузионную

зависимость пациента от донорских эритроцитов.

8. Единственный метод излечения заболевания является трансплантация костного мозга. Однако ее проводят редко вследствие высокого риска для жизни пациентов.

#### **Профилактика**

Профилактика кризов заключается в том, чтобы больные избегали обезвоживания, холода, жары, высокогорья или иных причин, приводящих к снижению парциального давления кислорода в воздухе, а также инфекций. Детям, страдающим гомозиготной формой заболевания, необходимо проводить профилактику инфекций применяя антибактериальные препараты пролонгированного действия и все стандартные иммунизации, включая вакцинацию против пневмококковой инфекции, а проживающим в регионах, где выявляется малярия – постоянную противомаларийную профилактику. Также должно быть организовано адекватное питание с ежедневным приемом фолиевой кислоты.

**Носительство признака серповидно-клеточности: носительство гемоглобина S (HbS) или гетерозиготный тип гемоглобина S (HbAS) (код МКБ-10: D57.3)** – серповидно-клеточная аномалия, которая течет бессимптомно и проявляется лишь в определенных условиях, сопровождающихся гипоксией. Клинически могут быть: тромбозы внутренних органов, анемия, кризы. Лечение в период кризов такое же, как при серповидно-клеточной анемии.

Помимо серповидно-клеточной анемии к гемоглобинопатиям со стабильным гемоглобином С, гемоглобином D, гемоглобином E. Их наличие может вызывать проявление заболевания лишь в гомозиготном состоянии, т.е. клиническая картина анемии разовьется у лиц с наличием мутаций в обоих генах (заболевание носит аутосомно-рецессивный характер).

**Гемоглобинопатия С (код по МКБ10 – D58.2 другие гемоглобинопатии)** – характеризуется наличием мутации в β-цепи глобина, приводящей к замене глутаминовой кислоты на лизин в 6-м положении. Гемоглобинопатия С наиболее распространена в Западной Африке (достигает 17-28%), среди афроамериканцев достигает 2-3%. Гемоглобин С или  $\alpha_2\beta_2^{6\text{Глу}\rightarrow\text{Лиз}}$ , насыщенный кислородом, имеет меньшую способность к деформации при прохождении по сосудам микроциркуляции, что приводит к умеренному гемолизу. При гомозиготной форме гемоглобинопатии С обнаруживается легкий внутриклеточный гемолиз, проявляющийся легкой гемолитической анемией, но со значительным увеличением селезенки, желтухой.

В мазке периферической крови выявляются микроциты, мишеневидные эритроциты почти в 100%, иногда – сфероциты. Эритроциты не серповидной формы. Хотя осмотическая стойкость эритроцитов повышена, но их продолжительность жизни укорочена до 30-55 дней.

Диагноз помогает установить обнаружение HbC

при электрофорезе. Высушивание мазка периферической крови и гемолизатов позволяет выявить кристаллы HbC (тест кристаллизации). У гетерозигот в периферической крови единственным признаком может быть наличие мишеневидных форм эритроцитов. Лечение симптоматическое; потребность в трансфузиях эритроцитов возникает нечасто.

**Гемоглобинопатия E (код по МКБ10 – D58.2)** – характеризуется наличием точечной мутации – замены гуанина на аденин в 79-м кодоне, ведущей к замене глутаминовой кислоты на лизин в 26-й позиции β-цепи глобина ( $\alpha_2\beta_2^{26\text{Глу}\rightarrow\text{Лиз}}$ ). Гемоглобин E по своим электрофоретическим свойствам схож с HbA2.

Наиболее распространена в популяции жителей Юго-Восточной Азии: Камбодже, Лаосе, Бирме, Таиланде, Индонезии (30-40%), реже в Китае. Занимает второе место после серповидно-клеточной анемии.

При гетерозиготном носительстве (Hb-AE) выявляется микроцитоз без анемии, в мазке периферической крови можно увидеть мишеневидные эритроциты. У пациентов с гомозиготной формой (Hb-EE) гемоглобинопатии E наблюдаются легкая микроцитарная гипохромная анемия и наличие мишеневидных эритроцитов, обычно без спленомегалии. У смешанных гетерозигот болезнь протекает тяжелее и наблюдается спленомегалия. Клинически проявления напоминают легкую форму талассемии.

Диагностика основана на проведении электрофореза гемоглобина. Большинство пациентов не требует лечения. Однако у пациентов с тяжелым течением проводят трансфузии эритроцитов, иногда – спленэктомиию.

**Гемоглобинопатия D (код по МКБ10 – D58.2).** Мутаций несколько, наиболее часто встречается в β-цепи глобина замещение в 121-м положении глутаминовой кислоты на глутамин  $\alpha_2\beta_2^{121\text{Глу}\rightarrow\text{Гли}}$ . По своим электрофоретическим свойствам HbD напоминает HbS, но восстановленный HbD обладает нормальной растворимостью, не выпадает в осадок, в отличие от HbS, и не вызывает серповидности эритроцитов. В гомозиготном состоянии отмечается гемолитическая анемия со спленомегалией.

Распространена в Северо-Западной Индии (частота гетерозиготного носительства HbD достигает 30%), в Западной Африке, в Турции.

Следует отметить, что в гетерозиготном состоянии все эти гемоглобинопатии не дают клинических проявлений. Гомозиготное состояние наблюдается редко, могут отмечаться признаки легкой гемолитической анемии: нормохромная анемия, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз. В миелограмме – раздражение красного ростка.

Лечение гемоглобинопатии чаще всего не требуется, иногда носит симптоматический характер.

Важно отметить, что могут встречаться и двойные серповидно-клеточные нарушения (гемоглобинопатии), как вариант одновременного наличия двух мутаций цепей глобина в гетерозиготном состоянии.



**Гемоглинопатия SC (Hb-SC; код МКБ-10: D57.2 – болезнь Hb-SC, Hb-SD, Hb-SE серповидно-клеточной талассемии)** – это двойные гетерозиготные нарушения с носительством как HbS, так и HbC; при этом нормальный гемоглобин отсутствует. Распространена в Западной Африке.

Клинически проявляется приступообразными болями в костях, суставах, брюшной полости, но менее интенсивными, чем при гемоглинопатии S. Благодаря частому поражению суставов (до 70% больных) заболевание называют «африканским ревматизмом». У 60% спленомегалия. В мазках крови – мишеневидные эритроциты. Тесты на серповидность положительные. Электрофорез позволяет выявить HbS и HbC.

Лечение симптоматическое. При увеличении селезенки проводят спленэктомию.

Помимо гемоглинопатии с Hb-SC, встречаются и гемоглинопатии (болезнь) с Hb-SD, Hb-SE, течение которых более легкое.

**Анемии, обусловленные носительством нестабильных аномальных гемоглинонов (Гемолитическая болезнь, обусловленная неустойчивым гемоглиноном; код по МКБ-10: D58.2** – другие гемоглинопатии). Помимо вышеприведенных аномалий стабильных гемоглинонов существуют мутации цепей глобина, приводящие к появлению нестабильных гемоглинонов, которые выпадают в осадок внутри эритроцита с развитием гемолитической анемии. Но могут быть и варианты гемоглинопатий с повышенным сродством кислорода к гемоглинону, проявляющиеся эритроцитозом, или с пониженным сродством гемоглинона к кислороду.

### Патогенез

Некоторые мутации могут приводить к появлению нестабильных гемоглинонов, которые выпадают в осадок внутри эритроцитов (тельца Гейнца, образованные выпадением в осадок нестабильным гемоглиноном или гемоглиноном, лишенным гема, или преципитатом изолированных цепей глобина) и вызывают гемолитическую анемию, например, гемоглинон Köln ( $\alpha_2\beta_2^{98\text{вал}\rightarrow\text{мет}}$ ). Большинство таких мутаций нарушают структуру участков связывания гема или контактов между цепями глобина в тетрамере. Эти гемоглинопатии наследуются аутосомно-доминантно, следовательно, для появления гемолитической достаточно одного патологического (мутированного) гена.

Среди нестабильных гемоглинонов выделяют гемоглинопатии с повышенным сродством к кислороду и гемоглинопатии с пониженным сродством к кислороду.

1. Гемоглинопатии с наличием дефектного (нестабильного) гемоглинона, обладающим высоким сродством к кислороду (связь с кислородом слишком прочна), т.е. в периферических тканях гемоглинон не отдает  $O_2$ , а удерживает его и это приводит к тому, что ткани испытывают гипоксию. Гипоксия тканей,

в том числе почек, ведет к увеличению продукции собственного эритропоэтина, который, стимулируя эритроидный росток костного мозга, усиливает пролиферацию и дифференцировку эритрона с увеличением объема циркулирующих эритроцитов. Иными словами, в организме содержится огромное число переносчиков кислорода (эритроцитов), но его ткани испытывают гипоксию. Возникающий у этих пациентов эритроцитоз может потребовать даже кровопусканий, так как уровень гемоглинона бывает выше 190-200 г/л, а гематокрит превышает 55-60%. Следовательно, такую гемоглинопатию необходимо дифференцировать с истинной полицитемией, вторичными эритроцитозами, обусловленными заболеваниями легких, сердца.

Однако благодаря нестабильности гемоглинонов, которые выпадают в осадок, у больных наблюдается компенсированный гемолиз эритроцитов, т.е. концентрация гемоглинона нормальная или находится на нижних цифрах. Примерами таких аномалий служат гемоглинон Syracuse ( $\alpha_2\beta_2^{143\text{гис}\rightarrow\text{асп}}$ ) и гемоглинон Hotel-Dieu ( $\alpha_2\beta_2^{299\text{асп}\rightarrow\text{гли}}$ ).

2. Гемоглинопатии с наличием нестабильного гемоглинона, обладающего пониженным сродством к кислороду, например, гемоглинон Kansas ( $\alpha_2\beta_2^{102\text{асп}\rightarrow\text{тир}}$ ) вызывают легкую, обычно бессимптомную анемию. Селезенка у большинства больных увеличена, но может быть и нормальных размеров. Могут быть нарушения со стороны костной системы, обусловленные гипоксией, а также – желчнокаменная болезнь.

### Клиническая картина

Клинические проявления заболевания весьма разнообразны, зависят от локуса аминокислотного замещения. Гемолитическая анемия, которая выявляется с детства, может быть тяжелой с уровнем гемоглинона 40-60 г/л. Выраженность желтухи также зависит от аминокислотного замещения. Селезенка часто увеличена. У ряда пациентов увеличена печень. Частое осложнение – ЖКБ. Изменения со стороны скелета аналогичны наследственному сфероцитозу. При легкой степени анемии кожных изменений может не наблюдаться.

При гемоглинопатиях с повышенным сродством к кислороду выявляется эритроцитоз. Иногда наблюдается значительный эритроцитоз с нормальными цифрами гемоглинона (гипохромия и микроцитоз эритроцитов). При гемоглинопатиях со сниженным сродством к кислороду, анемия характеризуется не гемолитическим компонентом, а сниженной продукцией эритропоэтина в почках, результатом чего явилась повышенная отдача кислорода тканям (ткань почек не испытывает кислородного голодания – снижается выработка собственного эритропоэтина).

### Диагностика

В анализах крови отмечается нормохромная анемия, реже гипохромная, мишеневидность эритроци-

тов, анизоцитоз, ретикулоцитоз. В миелограмме – раздражение «красного ростка». Хотя нестабильные гемоглобины иногда можно обнаружить при электрофорезе, обычно их выявляют методом осаждения в изопропанол. При подозрении на врожденную гемоглинопатию большое значение имеет качественно собранный семейный анамнез, выяснение расовой принадлежности.

#### **Лечение**

Часть больных с нестабильными гемоглобинами не нуждаются в лечении. При тяжелых гемолитических анемиях показаны трансфузии донорских эритроцитов. Иногда требуется проведение спленэктомии. Неплохой эффект дает применение рифламина по 10 мг 3 раза в неделю.

#### **В. Смешанные гемоглинопатии**

**Серповидно-клеточная талассемия (код по МКБ-10: D57.2 болезнь серповидно-клеточной талассемии)** относится к смешанным гемоглинопатиям. Подразделяют на следующие варианты:

- HbE-β-талассемии (у смешанных гетерозигот) возникает клиническая картина «большой β-талассемии» с тяжелой гемолитической анемией, спленомегалией и гемосидерозом:

- HbS-β-талассемия наиболее широко распространена в Африке и в странах Средиземноморья. Клиническая картина сходна с таковой при серповидно-клеточной анемии. У таких пациентов обычно увеличена селезенка;

- HbC-β-талассемия распространена в Африке, в странах Средиземноморья. Она сопровождается умеренной микроцитарной гипохромной гемолитической анемией и спленомегалией. Диагностика заключается в определении скорости секреции β-цепей глобина и выявления методом ПЦР мутаций в генах, кодирующих β-цепи глобина.

#### **Г. Метгемоглинемия (метгемоглинопатия)**

– это состояние, при котором в эритроцитах периферической крови выявляется повышенное содержание метгемоглобина (MetHb). Физиологическая роль метгемоглобина обусловлена тем, что эта окисленная форма гемоглобина является разрушителем перекиси водорода, которая образуется внутри эритроцита в процессе энергетического обмена. В этом случае MetHb выполняет функцию пероксидазы. Помимо этого, метгемоглобин участвует и в обезвреживании токсических веществ за счет образования с ними комплексных соединений. У здорового человека содержание MetHb может достигать до 1-2%, не вызывая клинических проявлений (в норме ежедневное образование метгемоглобина составляет 0,5-3% в крови).

В эритроците метгемоглобин с участием фермента НАДФ-цитохром-b5-редуктазы (НАДФ-метгемоглобинредуктаза или Cb5R) восстанавливается до нормального гемоглобина – переносчика кислорода. При нормальном функционировании ферментативной системы в эритроците в случае воздействия окислителя, в результате которого образовался

MetHb, обратное его восстановление происходит в течение 3-7 дней.

Однако система НАДФ-метгемоглобинредуктазы может быть нарушена, что приведет к накоплению избыточного содержания MetHb в крови с последующим нарушением газотранспортной функции эритроцитов (в метгемоглобине содержится окисленное железо Fe<sup>3+</sup>, неспособное присоединить кислород). Кроме того, этот фермент необходим для обмена жирных кислот и фосфолипидов миелина, следовательно, при его выключении в нейронах может провоцироваться их гибель.

Метгемоглинемии подразделяют на врожденные и приобретенные. В данной лекции будет представлена врожденная.

**Врожденная метгемоглинемия (код МКБ-10: D74.0)** – заболевание, которое характеризуется значительным накоплением в эритроцитах окисленного коричневого метгемоглобина, обусловленная врожденной недостаточностью фермента НАДФ-метгемоглобинредуктазы.

#### **Эпидемиология**

Повышенная частота врожденной метгемоглинемии определяется среди эскимосов, атабасков, индейцев Навахо. Дефицит НАДФ-метгемоглобинредуктазы у жителей Якутии наблюдается с частотой 1:5700 человек, из которых, примерно, каждый 37 человек – носитель (гетерозигота) метгемоглинемии.

#### **Патогенез**

При метгемоглинемии определены около 50 различных мутаций в гене SYB5R3, расположенного на длинном плече 22 хромосомы. Этот ген кодирует внутриклеточный фермент НАДФ-цитохром b5-редуктазы, роль которого состоит в восстановлении метгемоглобина. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. При заболевании нарушено восстановление окисленного гемоглобина, и такой метгемоглобин не может переносить кислород. В результате нарушения данной системы задействуются минорные пути восстановления гемоглобина с помощью эндогенных и экзогенных восстановителей, например, аскорбиновой кислотой, восстановленным глутатионом, флавином, метаболитами триптофана, тетрагидроптерином.

Существует два типа врожденной метгемоглинемии. При первом типе (более 90%) определяется миссенс мутация (точечная), и проявление заболевания более легкое, в виде цианоза, который проявляется при повышении метгемоглобина более 25%. При втором типе (около 10%) преобладают мутации, приводящие к укорочению белковой молекулы фермента. Это приводит к выключению фермента Cb5R во всех клетках организма, в том числе нейроне, что проявляется недоразвитием нервной системы. Вторым типом проявляется более тяжело с микроцефалией, с атрофией головного мозга.

### Клиническая картина

Проявление заболевания зависит от типа метгемоглобинопатии и возраста.

При 1-м типе характерен цианоз и легкая гипоксия: цианоз слизистых губ, языка, пальцев, ушных раковин, носа. Могут отмечаться головокружения, общая слабость, одышка при физической нагрузке. У детей школьного возраста характерен выраженный цианоз. При этом патологии со стороны сердца и легких не выявляется. В старшем возрасте у таких детей отмечается отставание в физическом развитии от сверстников.

Часто в гемограмме выявляется вторичный (компенсаторный) эритроцитоз (гемоглобин 170-200 г/л). При микроскопии – увеличение незрелых, дегенеративных, плоских форм. Кровь имеет темно-коричневый цвет.

При 2-м типе у детей уже начиная с возраста 4-х месяцев помимо цианоза присоединяется отставание в физическом развитии, в росте, отмечается микроцефалия, выявляется генерализованный гипертенус. Исследование головного мозга выявляет кортикальную и субкортикальную атрофию.

### Лечение

Патогенетическое лечение – назначение аскорбиновой кислоты в дозе 200-500 мг в сутки существенно улучшает состояние, снижает уровень метгемоглобина и увеличивает активность эндогенных антиоксидантов.

При высоких цифрах метгемоглобина (более 40%) назначают внутривенно метиленовый синий в дозе 1-2 мг/кг, эффективный в том числе и при наследственной недостаточности НАДН-цитохром-b5-редуктазы кратковременными курсами, а для длительного лечения лучше назначать аскорбиновую кислоту в дозе 1-2 г/сут. внутрь.

### Течение

Течение заболевания доброкачественное при 1-м типе. Продолжительность жизни не отличается от общей популяции. Но при отсутствии лечения нередко наблюдается компенсаторный эритроцитоз с содержанием гемоглобина более 170-200 г/л. При 2-м типе течение неблагоприятное и пациенты гибнут в детском возрасте, редко доживают до 20 лет.

У гетерозигот может не быть признаков заболе-

вания, но при этом в крови может выявляться увеличенное содержание метгемоглобина вплоть до 10-12%.

Гемоглобиноз М или гемоглобинопатия М (код МКБ-10: D74.0) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией, при которой происходит замена проксимальных или дистальных гистидинов на тирозин или валин на глицин, в результате чего железо в геме становится окисленным и не может переносить кислород. При мутации в  $\alpha$ -цепи глобина содержание гемоглобина М составляет 15-30%, при мутации в  $\beta$ -цепи содержание гемоглобина М – 40-50%; бывает мутация в  $\gamma$ -цепи.

### Эпидемиология

Встречается очень редко. Выявляются в различных этнических группах, включая Россию (разные регионы), Украину, Белоруссию, Литву, Армению, Польшу, Германию, Норвегию, Иран, Великобританию, ЮАР, Японию, США, Канаду.

### Клиника

Проявляется цианозом с рождения (при носительстве  $\alpha$  варианта) с 4-х месячного возраста (у носителей  $\beta$  варианта). Однако у носителей мутации в  $\gamma$ -цепи цианоз проявляется с рождения и проходит к 4 месяцам по мере замещения HbF на HbA и HbA2. Усиление цианоза наблюдается при переохлаждении.

### Лечение

Специального лечения не требуется. Качество и продолжительность жизни пациентов не страдает.

### Заключение

Таким образом, в данной части лекции подробно приведено описание наиболее часто встречаемых вариантов наследственных гемолитических анемий, включая врожденные энзимопатии и гемоглобинопатии. Детально изложена информация о патогенезе, классификациях, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике, а также подробно представлено лечение и профилактика отдельных нозологических форм наследственных гемолитических анемий. Изучение данного материала будет полезным врачам-клиницистам в практической деятельности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анемии. Клиника, диагностика и лечение/ Стуков Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 264 с.
2. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей под ред. О.А. Рукавицына 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с.
3. Рациональная фармакотерапия в гематологии/ под ред. профессора О.А. Рукавицына. – Москва: Литера, 2021. – 784 с.
4. Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекция) Часть 1// Вестник гематологии. – Т. XVIII, №1. – С. 25-33.
5. Танкаева Х.С., Е.Б. Жибурт. Переливания крови при талассемии у детей// Вестник ДГМА. – 2018. – Т. 26, №1. – С. 71-77.
6. Provan D., Baglin T., Dokal I., de Vos J. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 4th edition. Oxford University Press. 2015. – 820 p. doi 101093/med/978199683307001.0001.

Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ  
Санкт-Петербург

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2

Vinogradova Y.N., Ilyin N.V.

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

### RADIOTHERAPY FOR LYMPHOMAS

#### Лимфома Ходжкина (ЛХ); первичное лечение.

1. Классическая ЛХ, ранние стадии у пациентов 18-60 лет, подтвержденный ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

После 2-4 циклов ABVD проводится ЛТ (ISRT), СОД 30 Гр обычным фракционированием.

У больных с благоприятным прогнозом – исходно не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов (не более 5 см по КТ), ускоренного СОЭ и наличие негативных результатов (по шкале Deauville 1-2 балла) промежуточного ПЭТ/КТ, можно ограничиваться 2 циклами ABVD и ЛТ (ISRT) СОД 20 Гр. Для остальных пациентов этой группы предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD, и при полном ответе по данным ПЭТ/КТ (по шкале Deauville 1-2 балла) или КТ (остаточные образования менее 2,5 см) рекомендована ЛТ СОД 20 Гр, а при ответе по ПЭТ/КТ 3 балла по шкале Deauville, либо остаточных образованиях более 2,5 см – СОД 30 Гр (ISRT).

У больных с неблагоприятными факторами прогноза (ускоренное СОЭ, 3 и более очагов поражения) после 4 циклов ABVD проводится ЛТ в СОД 30 Гр (ISRT), а при наличии массивных (> 10 см) лимфоузлов средостения и (или) E-стадии рекомендуется проведение 2 циклов BEACOPP эскалированный + 2 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр (ISRT).

Больным, которым не проводилось ПЭТ-исследование, а также пациентам с коморбидностью, которым не может быть проведено 2 цикла BEACOPP эскалированный + 2 цикла ABVD, рекомендуется проведение 6 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр (ISRT). Для больных с ответом по промежуточной ПЭТ/КТ 4-5 баллов по шкале Deauville терапия после 2 циклов ABVD может быть усилена 2 циклами BEACOPP эскалированный с последующей ЛТ (ISRT) 30 Гр.

Таким образом, все больные ЛХ ранних стадий при наличии ответа после ПХТ должны получать ЛТ.

2. Классическая ЛХ, распространенные стадии у пациентов 18-60 лет.

Стандартом лечения является ПХТ в сочетании с ЛТ на зоны больших (> 2,5 см) опухолевых очагов, оставшихся после лекарственной терапии.

У больных без симптомов интоксикации с МПИ 0-2 рекомендовано только 6 циклов ABVD и при дости-

жении полной ремиссии уже после 2 и (или) 4 циклов ЛТ не проводится. При достижении только частичной ремиссии после 4 циклов ABVD возможно проведение еще 2 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 30-36 Гр на резидуальные очаги размером более 2,5 см.

У больных с симптомами интоксикации и (или) МПИ 3-7 рекомендуется ПХТ по схеме BEACOPP-14 (8 циклов) или BEACOPP эскалированный (6 циклов) с последующим облучением остаточных очагов размером 2,5 см и более СОД 36 Гр. Если после ПХТ выполнялось промежуточное ПЭТ/КТ-исследование, то при метаболическом ответе 1-3 по шкале Deauville СОД можно уменьшить до 30 Гр, а при ответе 4-5 по шкале Deauville – СОД 36 Гр.

У больных, получавших интенсивную лекарственную терапию в полном объеме без остаточных очагов или их наличии до 2,5 см с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после лекарственного лечения может быть рассмотрен вопрос об отказе от ЛТ после соответствующей консультации радиотерапевта.

У пациентов, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения и еще позитивных (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, рекомендуется интенсификация терапии до BEACOPP эскалированный (4-6 циклов) или BEACOPP-14 – 6 циклов.

Больным, завершившим плановую ПХТ, дополнительно рекомендуется локальная ЛТ, кроме ранее указанных ситуаций, в следующих случаях:

- при исходном поражении костей при сохранении ПЭТ-позитивных резидуальных очагов в них и отсутствии других признаков заболевания; СОД – 36 Гр.

- при исходном поражении позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой; СОД – 36 Гр на исходно пораженный позвонок независимо от результатов лекарственного лечения и данных ПЭТ/КТ – СОД 20-30 Гр

- при остаточном после ПХТ поражении участка легкого по данным КТ или ПЭТ/КТ; СОД 20 Гр. При множественных очагах в обоих легких ЛТ не проводится.

3. Классическая ЛХ, пациенты старше 60 лет.

Больным старше 60 лет с распространенными стадиями ЛХ рекомендуется индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопут-

ствующих заболеваний. Применение интенсивных программ ВЕАСОРР не рекомендуется в этом возрасте в связи с высоким риском смертности, ассоциированной с терапией, поэтому предпочтительны программы ChVPP, COPP, AVD, CVP, CHOP-21. Лучевая терапия проводится на ПЭТ-позитивные очаги в указанных ранее дозах, но с допустимой минимизацией объема облучения, особенно средостения.

При лечении ранних стадий у больных старше 60 лет также рекомендуется индивидуальный подход с учетом указанных факторов коморбидности, но, с другой стороны, также с учетом проведения необходимого объема лекарственной и лучевой терапии.

### **Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ); первичное лечение.**

1. Ранние стадии у пациентов старше 18 лет. Больным без массивного опухолевого поражения проводится ЛТ (ISRT) СОД 30 Гр и/или монотерапия ритуксимабом в режиме для ранних стадий В-клеточных лимфом: Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в неделю №4.

При наличии массивного опухолевого поражения и/или симптомов интоксикации рекомендовано проведение ПХТ по схеме АВВД в комбинации с ритуксимабом (R-ABVD) и ЛТ (ISRT) 30 Гр.

2. Распространенные стадии у пациентов старше 18 лет. Рекомендовано проведение режима R-CHOP или R-ABVD ± ЛТ СОД 30 Гр в зависимости от наличия (отсутствие) остаточных очагов 2,5 см и более.

Лимфома из клеток мантии. У очень небольшого числа пациентов с лимфомой из клеток мантии, I-II стадии без массивного вовлечения лимфоузлов и факторов риска в качестве терапии 1 линии после 4-6 циклов ПХТ по схеме R-CHOP может быть использована локальная ЛТ (ISRT) в СОД 30 Гр при достижении полной ремиссии после ПХТ или 36-40 Гр при частичном ответе.

Фолликулярная лимфома (ФЛ). До принятия решения о необходимости начала противоопухолевого лечения при ФЛ следует определить объем опухоли, т.е. наличие низкой или высокой опухолевой нагрузки. Низкая опухолевая нагрузка устанавливается у больных, у которых нет следующих критериев:

- опухолевые лимфоузлы или опухолевые массы более 7 см, лимфоузлы более 3 см в 3 различных зонах, симптомы сдавления органов, плеврит, асцит, спленомегалия, поражение печени, почек или костей;

- лабораторные – повышение уровня сывороточной ЛДГ и/или бета2-микроглобулина, цитопения (анемия Hb <10 г/дл или лейкопения <3,0x10<sup>9</sup>/л, или тромбоцитопения <100 x10<sup>9</sup>/л), связанная с поражением костного мозга;

- симптомы интоксикации, ECOG >2, генерализация опухолевого процесса в последние 3 месяца. Для больных с низкой опухолевой нагрузкой возможны активное наблюдение, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия при локальных стадиях.

Ионизирующая радиация высокоэффективна при ФЛ и может быть или единственным методом лечения у больных с локальными стадиями заболевания или использоваться в комбинированной терапии, как при локальном, так и распространенном процессе. Характерно практически полное отсутствие местных рецидивов в зоне облучения. Рекомендуемый объем облучения – ISRT, фракционирование – обычное, СОД – 24 Гр при первичной терапии с радикальной целью; дозы не меняются при химиолучевом лечении. У больных с рецидивами или паллиативном лечении может быть эффективно использована схема 2 x 2 Гр, нередко приводящая к полному местному ответу; этот вариант фракционирования может быть применен неоднократно.

**Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ).** Стандартом лечения локальных стадий ДВКЛ является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21. При достижении полного метаболического ответа после окончания лекарственного этапа больным с исходно массивными опухолевыми поражениями (более 7 см) и/или локальными экстранодальными очагами с целью консолидации ремиссии рекомендуется лучевая терапия в объеме ISRT; применяется обычное фракционирование до СОД 30-36 Гр. При достижении частичной ПЭТ-позитивной ремиссии также рекомендована лучевая терапия в объеме ISRT с применением обычного фракционирования до СОД 36-40 Гр.

Стандарта лечения пациентов с распространенными стадиями ДВКЛ нет. После проведения иммунохимиотерапии лучевая терапия может быть рассмотрена как один из вариантов продолжения лечения в случаях исходно крупных и/или остаточных ПЭТ-позитивных очагов при условиях, указанных выше, но СОД должна быть 36-50 Гр.

Использование лучевой терапии при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме после различных схем иммунохимиотерапии (R-CHOP, MACOB-B+R, DA-EPOCH+R) до настоящего времени является частым подходом как при ПЭТ-позитивных, так и ПЭТ-негативных очагах в средостении после иммунохимиотерапии, хотя при последнем варианте исхода активно проводятся исследования по возможности отказа от лучевой терапии; пока окончательных результатов в этом отношении нет.

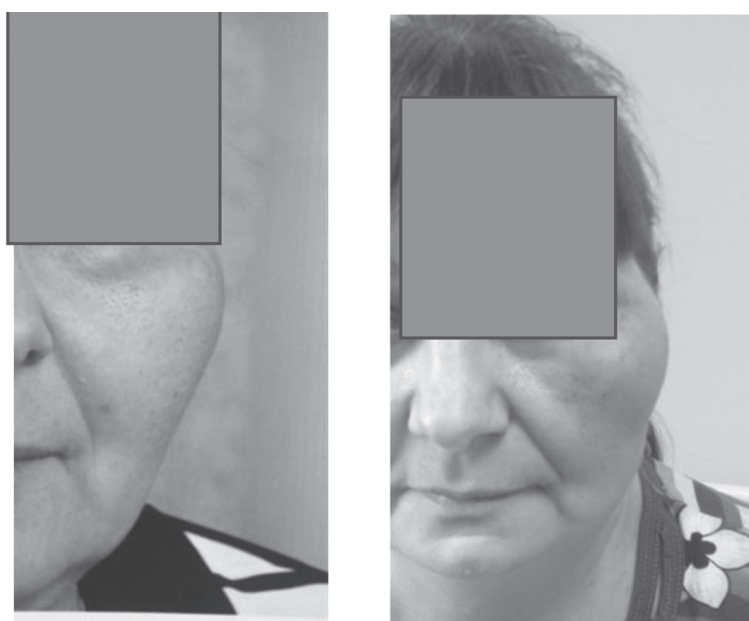
**Заключение.** Несмотря на развитие новых технологий и способов лекарственного лечения лучевая терапия является неотъемлемой эффективной частью лечения во многих клинических ситуациях у больных с различными видами лимфом. Этому способствует активное внедрение новых технологий и способов облучения, которые усиливают локальный противоопухолевый контроль и уменьшают риски ранних и поздних лучевых осложнений.

**Множественная миелома.** При множественной миеломе локальная лучевая терапия используется с

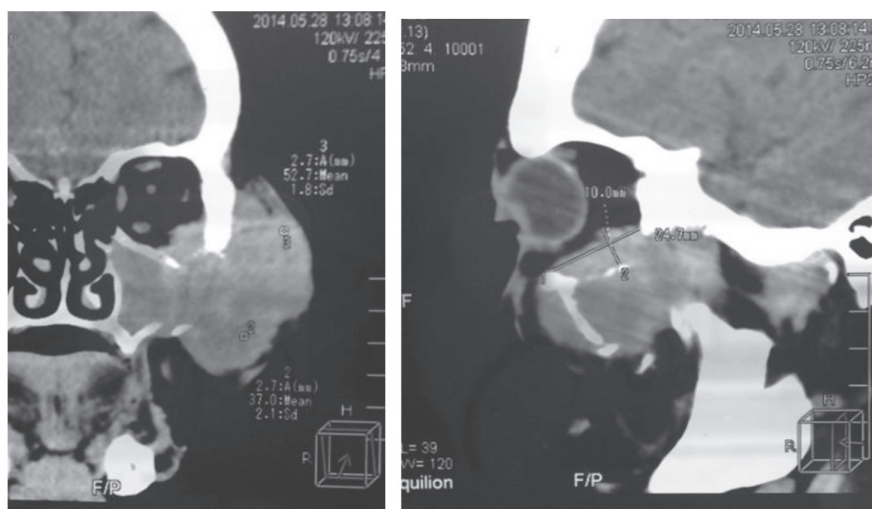
паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома; при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизация); при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением опухолью спинного мозга и его корешков; с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома. Локальная лучевая терапия также может быть назначена в отдельных случаях при резистентно-рецидивирующих костных и экстрамедулярных плазмоцитомах, сопровождающих множественную миелому.

У большинства больных с множественной миеломой при облучении с паллиативной целью костных поражений отмечается выраженный противоболевой эффект, улучшение двигательной активности, уменьшение парестезии, редукция экстрамедулярных образований. При этом рекомендованы различные равно-эффективные режимы фракционирования со средними и крупными фракциями: 1 фр. x 8 Гр; 4 фр. x 5 Гр; 5 фр. x 4 Гр; 10 фр. x 3 Гр; схема с меньшим числом фракций рекомендована более тяжелым больным.

У больных с мягкоткаными экстрамедулярными плазмоцитомами рекомендовано обычное фракционирование дозы 30-36 Гр; у пациентов с солитарными плазмоцитомами кости рекомендовано среднее



*Рисунок 9 (Плазмоцитома. До и после ЛТ)*



*Рисунок 10 (плазмоцитома. до и после ЛТ)*

фракционирование до суммарных эквивалентных доз 36-42 Гр (рис. 9, 10).

**Современная лучевая терапия для экстра-нодальных неходжкинских лимфом.** Первичная лимфома ЦНС. У большинства больных определяют ДВКЛ. ЛТ применяют как консолидирующую терапию после ПХТ. НХЛ ЦНС – мультифокальный процесс с микроскопическим распространением опухоли вдали от явных очагов. Поэтому облучение всего объема головного мозга – стандартный подход; ценность дополнительного буста не доказана и в широкой практике не рекомендуется. Вовлечение в процесс оболочек мозга с изменениями в цереброспинальной жидкости требуют и системной и интратекальной химиотерапии, а спинальное облучение не является стандартом.

Так как зрительный нерв и сетчатка являются частью ЦНС, при облучении головного мозга всегда надо включать заднюю часть орбиты, если даже нет данных за ее поражение. Если до ПХТ есть данные за поражение органа зрения, при облучении головного мозга поля должны быть расширены за счет включения глазного яблока в дозах 30-36 Гр.

Поля - СТВ: С1-2 - задние отделы глаз. Изоцентр расположен впереди от костного угла орбиты. Можно также ориентироваться на переднюю границу РТВ, которая проходит через задний отдел глазного яблока с изоцентром в 5 мм позади хрусталиков.

- Если глаза поражены, они оба должны быть включены полностью в поле облучения.

- Роль буста на опухоль неясна и не рекомендована большинством экспертов.

Дозы - Консолидирующая СОД после ПХТ и полной ремиссии – 24 Гр.

- После неполной ремиссии или при рецидиве после ПХТ 36-45 Гр (РОД – 1,5-1,8 Гр).

- Для только ЛТ – 40-50 Гр (РОД – 1,5-1,8 Гр).

- Для паллиативной ЛТ: 30-36 Гр за 10-15 фракций.

Твердая мозговая оболочка. Первичное поражение бывает очень редко; почти всегда – это лимфома маргинальной зоны; часть остается локализованной в пределах dura mater и поэтому излечима только ЛТ. Может быть несколько очагов поражения.

Объемы облучения и дозы. Если более одного

поражения, начинать надо с облучения всего головного мозга до 24 Гр и затем добавить на очаг поражения дополнительно 12 Гр. Единственный очаг облучения СТВ=РТВ=ГТВ+5 мм до 30-36 Гр (рис.11).

Лимфома орбиты и придатков глаза. В большинстве случаев ЭНХЛ с поражением органа зрения вовлекаются конъюнктивы, слезные железы, веки и ретробульбарные мягкие ткани; 15% - билатеральные поражения. В основном МАЛТ-лимфомы, менее часто ФЛ, ДВКЛ. При индолентных НХЛ первичная ЛТ считается методом выбора, даже при локализованных билатеральных поражениях. ЛТ также может использоваться в качестве консолидирующего лечения при ДВКЛ.

При ретробульбарных поражениях, вовлечении слезной железы, а также при конъюнктивальных лимфомах в объем облучения включается вся орбита; таким образом, СТВ включает костные стенки орбиты и может быть расширен при подозрении на вовлечение какой-либо экстраорбитальной области (что редко при лимфомах маргинальной зоны). Частичное облучение орбиты сопряжено с риском локального рецидива.

Для опухолей, ограниченных конъюнктивой или веками, облучаемый объем должен включать все конъюнктивальные своды, но не нужно включать всю орбиту. В этой ситуации подходит применение электронов энергией 4-6 МэВ, в ряде случаев с применением болюса из тканезквивалентных материалов. Для снижения риска лучевых повреждений переднего отрезка глазного яблока используется защитная линза (рис.12).

Острая токсичность после ЛТ возникает в виде легких и средних кожных и конъюнктивальных реакций. Поздние осложнения относительно незначительные и выражаются в виде катаракты (30-50%) и средней степени синдрома «сухого глаза». Уменьшение дневной фракции до 1,5-1,8 Гр может быть важным фактором снижения токсичности. Хотя в большинстве литературных источников для индолентных орбитальных лимфом рекомендуется СОД 30-36 Гр, при дозе в 24-25 Гр показан высокий уровень локального контроля и небольшое количество осложнений при облучении фолликулярных лимфом и лимфом маргинальной зоны.

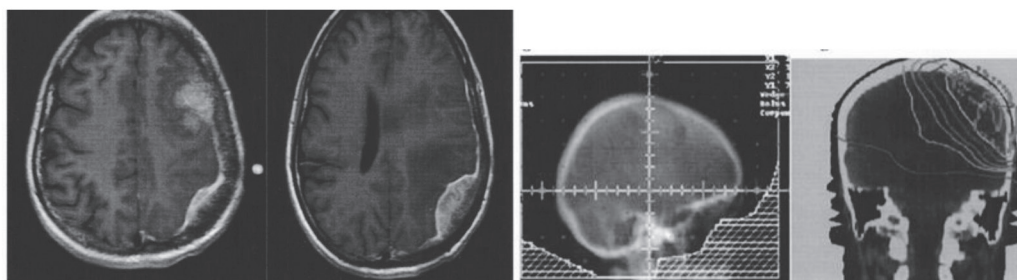


Рисунок 11. МАЛТ-лимфома твердой мозговой оболочки (цит. по Бабичева Л.Г. и соавт., Современная онкология, 2016).

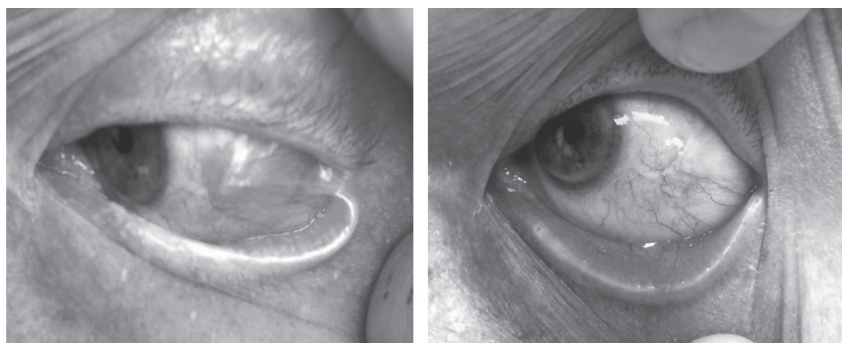


Рисунок 12. MALT-лимфома конъюнктивы до и после ЛТ.

При ДВКЛ при достижении полной ремиссии после химиотерапии доза ЛТ должна быть ограничена 30 Гр. При частичной ремиссии вся орбита должна получить не более 30-36 Гр с защитой передней поверхности глаза и слезных желез, если это возможно. Доза 36 Гр должна быть подведена лишь на видимые специфические изменения, и при этом должна использоваться сложная техника планирования.

Объемы: индолентные лимфомы - СТВ: для большинства случаев индолентных лимфом – все костные стенки орбиты, может быть расширен при явном вовлечении или подозрении на вовлечение какой-либо экстраорбитальной области. Когда болезнь ограничена конъюнктивой, СТВ включает весь конъюнктивальный мешок и локальные поражения век.

- отступ РТВ - обычно 5 мм.

Доза: индолентные лимфомы - 24-25 Гр по 1,5-2,0 Гр за фракцию.

Объемы: ДВКЛ - СТВ: вся орбита должна быть включена. При наличии резидуальной болезни после ПХТ СТВ должен быть определен для «буста». Когда при ДВКЛ изолированно поражена слезная железа, СТВ для заключительной ЛТ (при ПР после ХТ) может быть ограничена слезной железой.

- отступ РТВ - обычно 5 мм.

Доза: ДВКЛ. ЛТ в качестве заключительного этапа при ПР после ПХТ – 30 Гр. При частичной ремиссии или рецидиве, или при использовании ЛТ как самостоятельного метода лечения рассматриваются дозы от 30 Гр до 36 Гр на всю орбиту и зоны вовлечения, экранируя слезную железу и избегая полной дозы на передний отрезок глаза, если возможно.

Лимфомы полости носа и параназальных синусов. В основном, НК/Т-клеточные, ДВКЛ.

Объемы облучения - СТВ = исходное СТВ, часто целиком пораженные структуры включаются из-за неопределенности границ начального поражения. Непораженные синусы не включают в СТВ, а шейные лимфоузлы облучают только при их поражении.

▣ РТВ = СТВ + 5мм

Дозы (при ДВКЛ). При полной ремиссии после ПХТ - 30 Гр; при частичной или неопределенной полной - 40 Гр.

В редких случаях индолентных НХЛ - СОД 24-30 Гр.

Лимфомы глотки. Чаще всего поражается кольцо Вальдейра-Пирогова (ВП), которое включает в себя: 2 небные, 1 назофарингеальная миндалины, аденоиды в задней стенке носоглотки, язычную миндалину и промежуточную лимфоидную ткань. В основном ДВКЛ, обычно одностороннее поражение, могут вовлекаться ипсилатеральные регионарные лимфоузлы.

Объем облучения. Каждая часть кольца ВП – независимая и после ПХТ облучается конкретная миндалина. Непораженные структуры кольца не облучаются.

РТВ = СТВ + 5 мм

Лимфомы полости рта, гортани и гортаноглотки. Очень редкие поражения; индолентные лимфомы, мантийной зоны и ДВКЛ. Терапия только ЛТ дает прекрасный локальный результат для индолентных НХЛ, а в других случаях ЛТ используют для консолидации после ПХТ.

Определение СТВ может быть затруднительным из-за ограничений изображения, особенно малых слизистых/подслизистых образований, точного отграничения между анатомическими структурами и малыми размерами поражения. Определение СТВ также непросто из-за редкости этих лимфом, малых знаний о микроскопической инфильтрации. СТВ включают целиком пораженную структуру (гортань, гортаноглотку) или очаг поражения в полости рта. Непораженные структуры не облучают, также как и непораженные лимфоузлы.

Дозы. При полной ремиссии после ПХТ – 30 Гр, при частичной и неопределенной полной – 40 Гр. Для индолентных НХЛ и лимфом мантийной зоны – 24-30 Гр.

Лимфомы околоушной и других слюнных желез. Большинство MALT-лимфом; часто связаны с синдромом Сёгрена (поражение слезных и слюнных желез с конъюнктивитом и полиартритом). При локализованных НХЛ ЛТ может быть единственным методом лечения.

Объем облучения. СТВ – целиком слюнная железа, 3D или IMRT, СОД – 30 Гр.



НХЛ щитовидной железы. В основном ДВКЛ и MALT-НХЛ. Стандарт при MALT-лимфоме — только ЛТ; при ДВКЛ — R-СНОР + ЛТ.

СТV — вся щитовидная железа или ее вся часть после резекции. 3D или IMRT, СОД — 30 Гр.

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

Вовлекаются полость носа, параназальные синусы, кольцо ВП. При распространенном процессе — прогноз неблагоприятный. ЛТ — важный компонент лечения ранних стадий этой лимфомы, т. к. локальный контроль тесно связан с общей выживаемостью. Требуется доза > 50 Гр; роль дополнительной ПХТ неясна при локализованных стадиях.

Назальный тип

Если IE, одностороннее поражение, верхняя или средняя часть носовой полости без местного распространения, то СТV покрывает билатерально носовую полость, верхнечелюстную (гайморову) пазуху с этой стороны, билатерально — передние решетчатые лабиринты (пазухи) и твердое небо. При билатеральном назальном поражении СТV покрывает билатерально носовую полость, билатерально — верхнечелюстные пазухи, билатерально — передние решетчатые лабиринты (пазухи) и твердое небо.

Если опухоль расположена около заднего носового отверстия, распространяясь в носоглотку, то СТV включает всю носоглотку. Для опухоли в переднем решетчатом лабиринте (пазухе) СТV покрывает и задние решетчатые пазухи (лабиринты). Профилактическое облучение лимфоузлов не проводится.

Кольцо Вальдейра-Пирогова. Если ЛТ одна, то СТV: целиком кольцо ВП, соседние структуры и шейные пораженные лимфоузлы независимо от объема поражения. Если после ПХТ достигнута полная ремиссия, СТV включает исходный (до ПХТ) GTV с соответствующим отступом.

Доза — если только ЛТ — стандарт 50 Гр с бустом на остаточное образование 5-10 Гр. Если полная ремиссия после ПХТ, то 45-50 Гр.

Лимфомы молочной железы. В основном ДВКЛ, реже ФЛ и MALT-лимфома с локализованным поражением. Рекомендуются облучение всей молочной железы.

Объемы облучения, дозы

СТV как для единственного (ЛТ) лечения, так и для консолидации — вся молочная железа. Непораженные лимфоузлы не включаются. 30 Гр, обычное фракционирование.

Лимфомы желудка. Обычно лимфома желудка мультифокальна, поэтому включают весь желудок даже при небольшом видимом поражении. Включаются пораженные перигастральные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени или параортальные в СТV. Непораженные перигастральные лимфоузлы также включаются, даже если нет признаков их вовлечения.

GTV: опухоль и патологически увеличенные лим-

фоузлы

СТV = GTV + весь желудок от пищеводажелудочного соединения до двенадцатиперстной кишки; вся стенка включается

РТV = ITV + 1 см; d- 1,5-2 Гр, СОД — 30-36 Гр.

Лимфомы яичка. В основном ДВКЛ.

Облучению подвергается вся мошонка из-за высокого риска контралатерального поражения + пораженные тазово-абдоминальные лимфоузлы при IE стадии. Используют электроны с необходимой энергией согласно размерам мошонки через переднее поле, может потребоваться болюс. 25-30 Гр; d — 1,5-2 Гр.

Лимфомы кости

80% больных — ДВКЛ, часто IE; бедро, кости таза, большеберцовая кость, малоберцовая кость. 10% пациентов — с несколькими костными поражениями.

СТV: исходный объем поражения (GTV с отступом согласно неопределенности субклинического распространения и качества изображения.

РТV = СТV + 0,5-1 см

Доза 30-40 Гр в зависимости от полной или частичной ремиссии, обычное или среднее фракционирование.

Системная лучевая терапия в лечении злокачественных лимфом:

тотальное (субтотальное) облучение тела. Системная лучевая терапия — это вид общего (системного) противоопухолевого воздействия с использованием методик, включающих ионизирующее излучение. Еще в далеком предвоенном мае 1941 года в г. Ленинграде профессором кафедры рентгенодиагностики ЛенГИДУВа Л. М. Гольштейном написана значительно опередившая свое время небольшая монография «Значение местного и общего действия рентгеновых лучей при лечении опухолей», в которой впервые показано, что в эксперименте общее (тотальное) фракционированное облучение тела (d-60R, суммарная доза — 600R), кроме тормозящего действия на первичный опухолевый очаг, вплоть до обратного его развития явно предупреждает развитие метастазов (37,5% против 100% в контроле) и создает неблагоприятные условия для их роста. Кроме того, при этом значительно задерживается рост метастазов, возникших до лучевого воздействия. При экранировании первичного очага эффект тотального облучения тела на первичную опухоль, как и другие результаты лечения были такими же, как и у животных без блока на первичную опухоль, что указывает на то, что лечебный эффект был опосредованным. Сочетанная лучевая терапия — локальное облучение очага в туморицидных дозах и тотальное облучение тела в относительно малых дозах — дает лучший эффект, нежели каждый из этих методов в отдельности, т.е. потенцирует эффект на первичную опухоль и предупреждает развитие метастазов. Так был продемонстрирован противоопухолевый эффект небольших доз ионизирующего из-

лучения при тотальном облучении тела, механизм которого был неясен по сравнению с туморицидным действием значительно больших доз при локальном облучении опухоли.

В настоящее время мы различаем следующие виды системной лучевой терапии:

- Фотонное тотальное облучение тела (низкодозный вариант) – 0,1-0,2Гр до 1-2Гр суммарно (лимфомы низкой степени злокачественности, первичное лечение, рецидив);

- Фотонное тотальное облучение тела (среднедозный вариант) – 2,0Гр однократно, как элемент кондиционирующего режима при аллотрансплантации;

- Фотонное тотальное облучение тела (высокодозный вариант) – 1-2Гр до 7-8-10-12 Гр суммарно (режим кондиционирования при лимфомах и лейкозах с аутотрансплантацией костного мозга или предшественников периферических стволовых клеток);

- Фотонное субтотальное облучение тела – 1Гр до 5Гр суммарно (лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), первичное лечение, рецидив);

- Электронное тотальное или субтотальное облучение кожи в различных режимах при ее опухолевом поражении (НХЛ кожи, солидные метастазы);

- Облучение костных метастазов с применением радионуклидов: Sr, <sup>153</sup>Sm, <sup>223</sup>Ra (только метастазы солидных опухолей);

- Сегментарное облучение;

- Радиоиммунотерапия НХЛ с помощью радиоиммуноконъюгированных антител – зевалин (ибритумаб) – моноклональные антитела против CD20, конъюгированные с изотопом <sup>90</sup>Y; бексар (тозитумаб) – против CD20, конъюгированные с <sup>131</sup>I.

Субтотальное облучение тела при лимфомах было предложено сотрудниками ЦНИРРИ МЗ СССР Л. П. Симбирцевой, Л. И. Кориловой и В.М. Виноградовым в 1981 г. С тех пор за 40 лет в отделении лучевой терапии системных заболеваний пролечено более 300 больных лимфомами. При этом изучены различные схемы лучевой терапии: 1 Гр x 4 = 4 Гр; 1 Гр x 5 = 5 Гр; 1,5 Гр x 3 = 4,5 Гр; 1,5 Гр x 4 = 6 Гр. Оказалось, что при 6 Гр более выражены гематологические осложнения в виде цитопении. Частота противоопухолевой эффективности одинакова при дозах 5 Гр и 6 Гр, а при разовой дозе – 1 Гр менее выражены острые лучевые реакции в виде тошноты и однократной рвоты. Тромбоцитопения IV степени вообще не встречалась, лейкопения IV степени была только у 4% больных и успешно корректировалась без развития фебрильной нейтропении. Непосредственная противоопухолевая эффективность была при ЛХ (первичные больные) — 92%, ЛХ - рецидивы — 74%, НХЛ - рецидивы — 73%. Больные с рецидивами ЛХ и

НХЛ до облучения получали ПХТ, которая была неэффективна. Кроме того, надо учитывать, что между ПХТ и лучевой терапией нет перекрестной резистентности, что важно в практическом отношении. Наибольшая непосредственная противоопухолевая эффективность у больных НХЛ (рецидивы) — 60-70% отмечена при снятии интоксикации (по всем ее симптомам) и уменьшению инфильтрации легких и печени; наименьшая — 30-40% — уменьшение периферических лимфатических узлов и средостения. Наибольшая непосредственная противоопухолевая эффективность облучения у больных ЛХ (80-90%) отмечена по снятию интоксикации (по всем симптомам) и уменьшению периферических лимфатических узлов; наименьшая — 50-60% — уменьшение лимфатических узлов средостения и специфической инфильтрации в легких и печени.

В последние годы в нашей клинике эта методика используется редко в связи с развитием современной лекарственной терапии, однако и в настоящее время ряду больных такое лечение показано, но это в значительной степени предлеченные пациенты с неэффективностью многих линий химиотерапии.

Тотальное облучение тела в различных вариантах (низкодозное и среднедозное) в нашем Центре используется более 30 лет с тех пор, когда был представлен первый патент на Северо-Западе России по этой теме: «Способ формирования дозного распределения вдоль тела человека при тотальном облучении» (авторы - Н. В. Ильин, О. Н. Перелетов, Р. В. Синицин и Л. И. Корилова). Способ заключается в установке между источником облучения и телом пациента набора элементов-фильтров, регулирующих ослабление первичного потока излучения по лучам пучка. Новым в способе являются строго определенное число элементов-фильтров и технология их установки в горизонтальной плоскости оси пучка с возможностью плоско-параллельного смещения относительно друг друга так, что первый элемент-фильтр перекрывает сектор облучения от граничного луча, проходящего по касательной к голове пациента до луча, проходящего через середину плечевого сустава, второй элемент-фильтр перекрывает сектор облучения от луча, проходящего через середину плечевого сустава до луча, проходящего через середину тазобедренного сустава, третий элемент-фильтр установлен в сектор от луча, проходящего через середину тазобедренного сустава, до второго граничного луча пучка, касающегося ближней к источнику ступни нижних конечностей. Положительный эффект: способ позволяет быстро сформировать дозное распределение. На рисунке 13 представлена эта методика.

Однако, при этом был возможен только низкодозный вариант — 0,1-0,2Гр 10-15 фракций, кото-

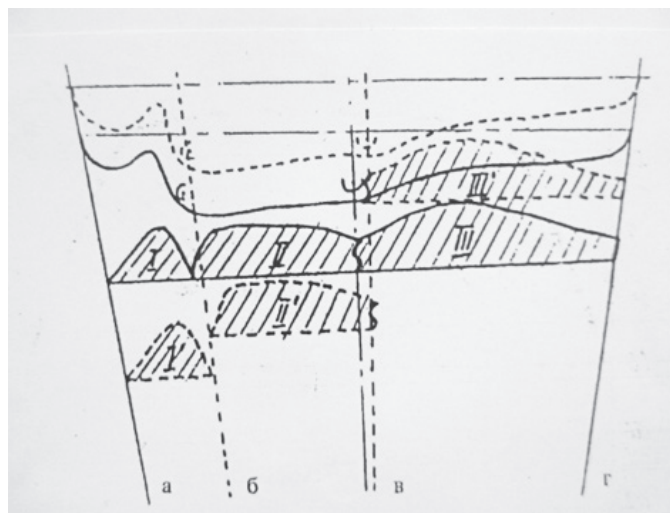


Рисунок 13. Методика тотального облучения горизонтальным пучком с расстояния около 4-х метров с использованием компенсаторов I, II, III ( $^{60}\text{Co}$ )

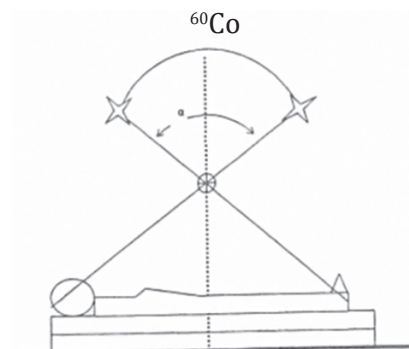


Рисунок 14. Выравнивающий фильтр является причиной недостаточной точности подведения дозы.

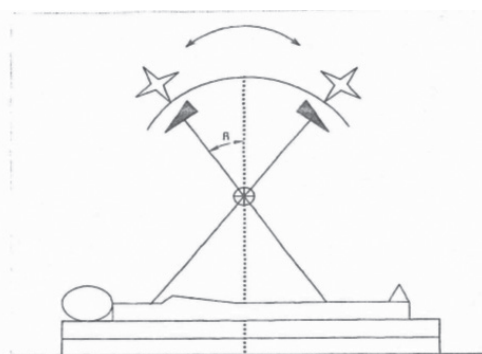


Рисунок 15. ЛУЭ. Облучение в двух режимах: ротационное и статическое с применением клиновидного фильтра. Отсутствуют дополнительные приспособления - поглотители.



Авторы: Червяков Александр Михайлович, Юркова Людмила Евгеньевна, Мус Виктор Федорович, Ильин Николай Васильевич, Бочкарева Татьяна Николаевна, Чубуков Игорь Яковлевич.

рый был эффективен у больных индолентными лимфомами; при этом пациент длительно (30-60 мин) находился в каньоне из-за низкой мощности излучателя и большого расстояния от источника. В 2009г. группой авторов Центра был разработан способ тотального облучения тела на линейном ускорителе электронов.

Способ обеспечивает повышение точности подведения дозы ионизирующего облучения и сокращение времени процедуры за счет исключения из схемы облучения поглотителя ионизирующего излучения. Проводят ротационное облучение пациента при размещении его на лечебном столе в плоскости ротации источника, вращаемого вокруг изоцентра ротации. Дополнительное использование статического облучения переднезадними полями компенсирует возникающую при ротационном облучении неравномерность распределения дозы вдоль продольной оси тела пациента, причем осуществляют его с использованием клиновидного фильтра, направляя основание его к середине тела пациента (рис. 14-16).

Проведение ТОТ является сложно выполнимым и трудоемким. Поэтому нами была проведе-

на дополнительная работа по усовершенствованию TOT (патент на изобретение № 2760613 от 29.11.2021г. «Способ тотального облучения тела пациента»).

Технический результат настоящего изобретения состоит в осуществлении универсального, пригодного для широкого клинического использования способа тотального облучения, что достигается за счет регулирования количества мониторных единиц внутри отдельных сегментов сектора ротационного облучения (рис.17).

23.05.2013г. В нашем Центре впервые в России проведено по этой методике среднедозное (2 Гр однократно) тотальное облучение тела у больного Д. (50 лет) с диагнозом: хронический лимфолейкоз, резистентное течение. Облучение проведено в рамках кондиционирующего режима в сочетании с флударабином для подготовки аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Последняя была успешно проведена больному в НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (Санкт-Петербург) на следующий день (24.05.2013г.) Этот режим считается немиелоаблативным. Миелоаблативные режимы для алло-ТГСК очень токсичны. В конце 90-х годов было показано (в эксперименте и в клинических исследованиях) наличие эффекта «трансплантат-против-опухоли», что привело к разработке немиелоаблативных режимов кондиционирования. Giralt S. и соавторы (США) в 1997 году и Slavin S. с соавторами (Израиль) в 1998 году опубликовали работы, показавшие, что для приживления донорских ГСК достаточно сравнительно небольших доз цитостатиков или облучения, главное, чтобы они обладали иммуносупрессивным эффектом для обеспечения иммунологической толерантности. Аллогенная ТГСК может приводить к длительным ремиссиям у больных с рецидивами и резистентным течением лимфом, хорошие результаты получены при острых и хронических лейкозах. Лечебный эффект алло-ТГСК основан на реакции «трансплантат-против-лимфомы». Немиелоаблативные режимы кондиционирования, т. е. режимы подготовки к трансплантации со сниженной токсичностью, делают алло-ТГСК доступной для больных старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями. Тотальное облучение тела в средних дозах элиминирует Т-лимфоциты пациента, вызывает иммунную толерантность и позволяет прижиться донорскому трансплантату (донорским гемопоэтическим стволовым клеткам). Метод среднедозного TOT (2 Гр однократно) для трансплантационных режимов был разработан в Fred Hutchinson Cancer Research Center в Сиэтле (США), сначала в эксперименте на собаках, а в последующем применен у онкогематологических больных старшей возрастной группы в 2001

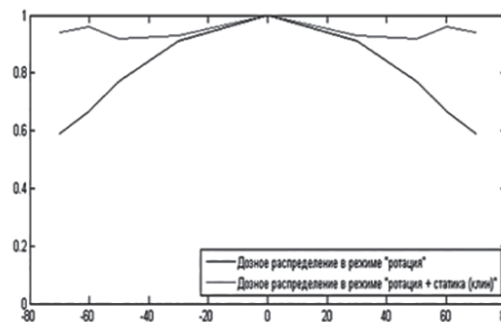


Рисунок 16. Дозное распределение при тотальном облучении тела.



Авторы: Понежа Т.Е., Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Шендерова И.А., Карпенко Е.Д.

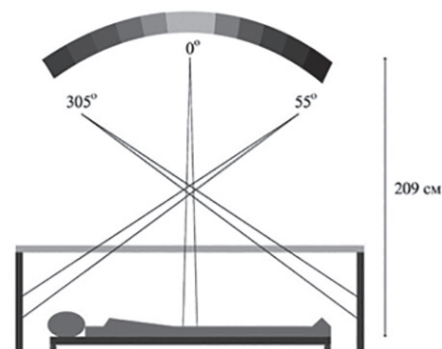


Рисунок 17. Способ тотального облучения тела пациента.



Рисунок 18. Относительное распределение электронов с энергией 6 МэВ при облучении 3 полями на РИП=195 см

году. В настоящее время в России такого вида режим кондиционирования может проводиться лишь в РНЦРХТ.

Системная лучевая терапия в лечении злокачественных лимфом:

электронное локальное и тотальное облучение кожи. Основными методами лечения первичных лимфом кожи являются местное применение цитостатиков, PUVA-терапия, локальное и системное применение кортикостероидов, химиотерапия. При локальных поражениях кожи в зависимости от глубины поражения, может применяться близкофокусная рентгенотерапия, электронное излучение, гамма-терапия. Основной проблемой локальной лучевой терапии лимфом кожи является частое появление новых очагов в ранее необлученных зонах, в результате чего лучевая терапия становится «погоней» за новыми очагами. Поэтому актуальным является системное лучевое воздействие на всю кожу пациента электронами малых энергий, что наиболее применимо при распространенных кожных лимфомах.

Согласно Российским клиническим рекомендациям (2018г.), тотальное облучение кожи электронами может применяться как при ранних, так и поздних стадиях грибовидного микоза, синдрома Сезари, у пациентов с неэффективностью первой линии терапии, при прогрессировании или рецидиве заболевания. Осуществление тотального облучения кожи является трудной задачей из-за необходимости создания равномерного поля облучения с учетом кривизны поверхности тела и необходимости стыковки радиационных полей, установки компенсаторов и защитных блоков. Методика Стенфордского университета (США) проводится при расстоянии «источник-поверхность» 3,5-4,5 м, что удлиняет время облучения; при этом 80% изодоза находится на глубине 9 мм, а 20% – до 2 см. В России методика электронного

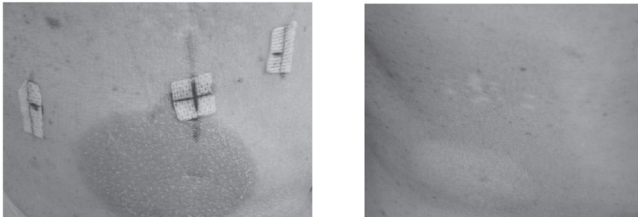
тотального облучения кожи используется только в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, куда больные направляются со всей страны. Недостатком американской методики являются большое расстояние от источника до поверхности (330 см) и время облучения.

Общим недостатком зарубежных методов является необходимость использования специального процедурного помещения с источником ионизирующего излучения именно для тотального облучения пациентов, причем значительно больших размеров, чем для обычной лучевой терапии. Это практически не позволяет проводить тотальное облучение в стандартных помещениях для лучевой терапии, сокращая тем самым ее возможности, или заставляет конструировать процедурные помещения с источником ионизирующего излучения специально только для тотального облучения, что экономически невыгодно.

Используемый с 1999 г. в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) способ лучевой терапии кожных лимфом (патент на изобретение № 218525 от 20.07.2002 г.) позволяет применять стандартное помещение для лучевой терапии с источником электронов, проводить тотальное облучение кожи непосредственно от ее поверхности до заданной глубины проникновения опухоли на ЛУЭ с энергией электронов 4 МэВ; исключает возможность возникновения зон переоблучения или недооблучения. В последующем методика была усовершенствована (патент на изобретение № 2440162 от 20.01.2012 г.) и позволила повысить равномерность облучения поверхности тела пациента электронами и точность отпуска дозы за счет излучения, не ослабляемого дополнительными поглотителями; значительно сократить время сеанса облучения и предлучевой подготовки из-за отсутствия необходимости изготовления и использования рассеивающей и поглощающей пластины. По этой теме нами была разработана новая медицинская технология ФС № 2011/287, утвержденная в Росздравнадзоре 15.09.2011 года.

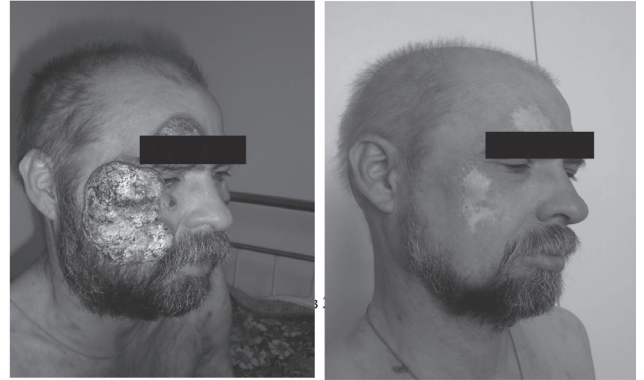
На рисунке 18 представлено дозное распределение при тотальном облучении кожи электронами на ЛУЭ с энергией 6 МэВ.

Ниже приведены конкретные клинические наблюдения локального и тотального электронного облучения кожи при лимфомах (рис.19-27).



*До лучевой терапии. После лучевой терапии, СОД 43 Гр*

*Рисунок 19. Неходжскинская лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов*



*До лечения*

*Через 2 года после лучевой терапии (СОД 40 Гр)*

*Рисунок 20. Грибовидный микоз*



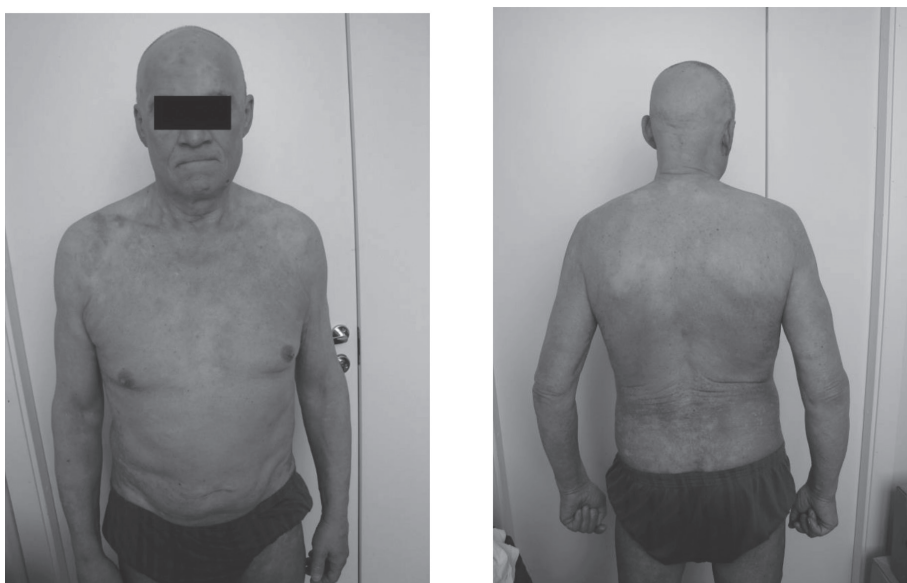
*Рисунок 21. Периферическая Т-клеточная лимфома, генерализованное язвенное поражение кожи (T4N1B0M0, III ст.) До и после лучевой терапии, СОД 36 Гр*



*Рисунок 22. Синдром Сезари (T4N1B0M0, III ст.). До лучевой терапии*



*Рисунок 23. Синдром Сезари (Т4N1B0M0, III ст.). До лучевой терапии*



*Рисунок 24. Синдром Сезари. Через месяц после облучения кожи.*



*Рисунок 25. Синдром Сезари. Через месяц после облучения кожи.*



*До лечения.  
Рисунок 26. Грибовидный микоз*



*После 36 Гр*



*До лечения.  
Рисунок 27. Грибовидный микоз*



*Через месяц после 38 Гр*

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Материалы лекции основаны на 40-летнем опыте ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Российских клинических рекомендациях и рекомендациях Международной радиотерапевтической группы лимфом (ILROG), США. Представлены этапы развития лучевой терапии лимфом и технологии, рекомендуемые в настоящее время. Показано, что лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения лимфом и ее современные технологии могут быть использованы в практическом здравоохранении.