

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XVIII № 4 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;

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 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

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

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

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

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

Обложка и художественное оформление *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 02.11.2022 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

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

18 +

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бессмельцев С.С.

РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ ПОМАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ 4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Кобильанская В.А., Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Тарковская Л.Р., Бессмельцев С.С.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ПНГ – КЛОНА 21

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Капустин С.И., Бессмельцев С.С.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА, РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЕГО КОРРЕКЦИИ 26

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Хачатрян А.А., Бабелян С.С.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРАФ-ИНГИБИТОРОМ НЕПРЕРЫВНО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА 38

ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Бессмельцев С.С., Жигулева Л.Ю.

СОСТОЯНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ПОДВЕДОМСТВЕННЫХ ФМБА РОССИИ, ПО ОКАЗАНИЮ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В 2021 ГОДУ 45

НОВОСТИ КОНГРЕССА

Голенков А.К., Митина Т.А.

ПРОБЛЕМА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ) ПО ДАННЫМ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ 21 – 23 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА, МОСКВА 53

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bessmeltsev S.S.

POMALIDOMIDE- AND DEXAMETHASONE-BASED REGIMENS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY/ RELAPSED MULTIPLE MYELOMA 4

ORIGINAL ARTICLES

Kobilyanskaya V.A., Shilova E.R., Morozova T.V., Bessmeltsev S.S.

DYNAMICS OF HYPERCOAGULABLE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA IN THE PRESENCE OF A CLINICALLY SIGNIFICANT PNH CLONE 21

LITERATURE REVIEW

Rybakova L.P., Aleksanian L.R., Kapustin S.I., Bessmeltsev S.S.

HUMAN OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM, ROLE IN THE PATHOLOGICAL PROCESS AND ITS CORRECTION 26

CLINICAL OBSERVATION

Valiev T.T., Belysheva T.S., Khachatryan A.A., Babelyan S.S.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF CONTINUOUSLY RECURRENT LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS WITH BRAF-INHIBITOR 38

MEDICAL CARE

Bessmeltsev S.S. Zhiguleva L.Yu.

STATUS AND PERFORMANCE RESULTS OF MEDICAL HEMATOLOGICAL INSTITUTIONS UNDER THE FEDERAL MEDICAL-BIOLOGICAL AGENCY OF RUSSIA IN 2021 45

CONGRESS NEWS

Golenkov A.K., Mitina T.A.

THE PROBLEM OF MULTIPLE MYELOMA (MM) ACCORDING TO SCIENTIFIC PUBLICATIONS OF THE VI CONGRESS OF HEMATOLOGISTS AND THE III CONGRESS OF TRANSFUSIOLOGISTS OF RUSSIA APRIL 21 – 23, 2022, MOSCOW..... 53

Бессмельцев С.С.

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

РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ ПОМАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Резюме

Помалидомид является иммуномодулирующим агентом, который в настоящее время является стандартом для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (ММ) после воздействия леналидомида и ингибитора протеасомы. Помалидомид оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки миеломы, активируя протеасомную деградацию факторов транскрипции Ikaros и Aiolos, а также косвенное путем модуляции иммунных реакций, взаимодействия со стромальными клетками костного мозга, и ингибирования ангиогенеза. В настоящем обзоре рассматриваются современные представления о клиническом использовании помалидомида у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы. Режим помалидомид-дексаметазон (Pd) применяется либо отдельно, либо в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность и безопасность триплетов, содержащих помалидомид-дексамета-

зон + ингибиторы протеасомы, моноклональные антитела (даратумумаб, элотузумаб) у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы. Несколько триплетов на основе Pd в настоящее время одобрены FDA/EMA для этих пациентов. Помалидомид является одним из мощных инструментов, доступных для использования при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Понимание синергических иммуномодулирующих эффектов помалидомида и других антимиеломных агентов и механизмов, преодолевающих клональную резистентность, потенциально позволит целенаправленно использовать тройные комбинации при каждом рецидиве. Помалидомид обладает управляемой и хорошо понятной токсичностью, является пероральным агентом и не требует коррекции в случае выявления почечной недостаточности.

Ключевые слова: помалидомид, иммуномодулирующие агенты, рецидивы/рефрактерные формы множественной миеломы, тройные комбинации

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

POMALIDOMIDE- AND DEXAMETHASONE-BASED REGIMENS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY/ RELAPSED MULTIPLE MYELOMA

Abstract

Pomalidomide is a potent immunomodulatory agent that is currently a standard

of care backbone for the treatment of multiple myeloma (MM) patients in the relapsed/ refractory setting after exposure to lenalidomide and a proteasome inhibitor. Pomalidomide has direct myeloma cell tumoricidal effects by activating proteasomal degradation of Ikaros and Aiolos transcription factors and also indirect effects by modulation of immune responses, interaction with bone marrow stromal cells, and inhibition of angiogenesis. The present review addresses current knowledge regarding the clinical use of pomalidomide in relapsed myeloma patients. The pomalidomide-dexamethasone (Pd) regimen is used either alone or in combination with other antitumor drugs. Several studies evaluated the efficacy and safety of triplets containing

pomalidomide-dexamethasone + proteasome inhibitors, monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab) in relapses/refractory myeloma patients. Several Pd-based triplets are currently approved by the FDA/EMA for these patients. Pomalidomide is one of the powerful tools available for use in relapsed/refractory myeloma patients. Understanding the synergistic immunomodulatory effects of pomalidomide and other antimyeloma agents and mechanisms that overcome clonal resistance will potentially allow the targeted use of triple combinations for each relapse. Pomalidomide has a controlled and well-understood toxicity, is an oral agent and does not require correction in case of detection

Keywords: pomalidomide, immunomodulatory agents, relapsed/refractory multiple myeloma, triplet combinations

За несколько последних десятилетий внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов произвело революцию в терапевтическом ландшафте множественной миеломы (ММ) [1,2]. Иммуномодулирующие агенты (IMiD), ингибиторы протеасом (PI), моноклональные антитела против CD38, используемые в двойных и тройных комбинациях, а в последнее время CAR-T клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором) и биспецифические антитела значительно увеличили частоту и глубину ответов, повысили бессобытийную (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с ММ. Однако несмотря на достижения в терапевтической области ММ, наступление рецидив неизбежно [3,4]. Причем с каждым рецидивом развивается генетическая гетерогенность и лекарственная устойчивость, 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 [1,5].

Решение о лечении таких пациентов становится все более сложным. Результаты многоцентровых клинических исследований, опубликованные в последние годы, убедительно продемонстрировали улучшенные результаты ответа и выживаемости при использовании триплетов, включающих по крайней мере два активных препарата и стероиды в сравнении с дуплетами. 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 [6].

Однако оптимальная стратегия при рецидивах, рефрактерных формах ММ (РРММ), действительно нередко представляет собой проблему и требует анализа 3 групп факторов: 1) связанных со специфическим лечением (тип предшествующей терапии, глубина и продолжительность предшествующего ответа, чувствительность/рефрактерность к предшествующей терапии, безопасность/переносимость предшествующей терапии); 2) связанных с заболеванием (клинический или биохимический рецидив, агрессивность рецидива и темпы развития болезни, факторы риска, время до развития рецидива); 3) связанных с пациентом (возраст/ослабленность, почечная недостаточность, коморбидность, соматический статус, предпочтение пациента) [7-10].

Помалидомид (Pom) – иммуномодулирующий агент, который получил одобрение FDA и EMA в 2013 году для лечения пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ после воздействия леналидомида и ингибиторов протеасом (обычно бортезомиб). Помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона (Pd) считается основой для нескольких тройных комбинаций, одобренных для использова-

ния при РРММ [11-13].

Представленный обзор охватывает данные научных и клинических испытаний, которые демонстрируют центральную роль помалидомида в лечении рецидивирующей/рефрактерной ММ.

Помалидомид является производным глутаминовой кислоты (4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione). Это химический аналог талидомида и леналидомида с более мощным и менее токсичным профилем [14]. Препарат назначается перорально, быстро усваивается и метаболизируется в печени через CYP3A4 и CYP1A21. Установлено, что помалидомид способен подавлять опухолевые клетки как в результате прямой цитотоксичности, в частности, через ингибирование NF-κB, так и опосредованно, через воздействие на Т-/NK-клеточный иммунитет и стромальное микроокружение с подавлением экспрессии IL-6, IL-1β и TNF-α. Помалидомид существенно снижает активность TP53-связанной протеинкиназы, которая является основным регулятором функции белка P53, что в конечном итоге приводит к активации апоптоза через p53-MYC-зависимые и независимые сигнальные пути. Мишенью для всех иммуномодулирующих средств является специфический белок цереблон (ген CRBN, локализация 2p26.3), выполняющий в клетках функцию E3-убиквитин-лигазы [15-17].

Цереблон образует комплекс с такими белками, как куллин 4a и ROC1. В результате взаимодействия IMiD с цереблоном запускается убиквитинирование и протеосомная деградация белков Ikaros и Aiolos, которые представляют собой специфические В-клеточные факторы транскрипции, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки миеломных клеток. В исследованиях *in vitro* помалидомид проявлял высокую антипролиферативную и антиангиогенную активность, а также выраженный проапоптотический эффект. Он повышал активность ингибитора циклинзависимой киназы p21WAF1, что приводило к блокированию клеточного цикла в фазе G0/G1 и тормозило пролиферацию опухолевых клеток. Подавлял продукцию и активность цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-1β, являющихся факторами роста клеток миеломы, снижал выживаемость миеломных клеток, повышал синтез противовоспалительных цитокинов – IL-10, IL-12, MIP1α и RANTES, через секрецию VEGF блокировал ангиогенез [18-20].

Помалидомид оказывает отчетливое влияние на иммунную систему за счет стимуляции Т-лимфоцитов и активации NK-клеток, что вызывает лизис опухолевых клеток. Антимиеломное действие помалидомида проявляется также через модуляцию экспрессии генов в клетках миеломы, включая p21WAF1 и IRF4 [21]. В исследованиях *in vitro* показано, что помалидомид оказывает влияние как на чувствительные, так и на резистентные

к леналидомиду клетки миеломы [22]. Низкая концентрация мРНК цереблону является одной из причин резистентности к IMiD, в то время как высокий уровень является предиктором ответа и более длительной выживаемости больных, получающих IMiD.

Кроме того, в исследованиях с клеточными культурами костного мозга установлено, что помалидомид, как и талидомид, ингибировал образование и дифференцировку остеокластов на ранних стадиях, восстанавливая нарушенное соотношение в системе RANKL/OPG и снижая активность фактора транскрипции PU-1, что предотвращало разрушение костной ткани [23].

В настоящее время в мире накоплен вполне достаточный клинический опыт по применению помалидомида. Первые работы были ориентированы на поиск оптимального режима терапии и максимальной переносимой дозы (МПД).

Помалидомид первоначально протестирован как один агент в непрерывном (дни 1-28) режиме, и было обнаружено, что МПД составляет 2 мг в день, при этом токсичность, ограничивающая дозу, характеризовалась нейтропенией (60% пациентов имели нейтропению 3/4 ст.) и тромбозом глубоких вен. Однако исследования показали, что эффективность Pom в качестве одного агента ограничена у пациентов с РРММ [24]. В последующих работах был выявлен синергизм помалидомида с дексаметазоном, что явилось основанием для тестирования этой комбинации.

По результатам исследования Lacy M.Q. et al., среди 60 больных с РРММ, получавших Pom 2 мг/день плюс низкие дозы дексаметазона (Pd), почти две трети (40% пациентов с рефрактерностью к леналидомиду) достигли ответа [25]. В 2013 году в североамериканское исследование II фазы CC4047-MM-002 продемонстрировало целесообразность прерывистого графика приема помалидомида с дексаметазоном (дни 1-21-й в 28-дневном цикле) с МПД 4 мг [26]. Этот режим дозирования был оценен у 221 сильно предлеченных пациентов (медиана числа линий предшествующей терапии 5), которые были рандомизированы на 2 группы для получения помалидомида+низкие дозы дексаметазона (n = 113) или только помалидомида (n = 108) [26,27]. Частота общего ответа (ЧОО) составила 33% против 18%, а медиана выживаемости без прогрессирования (mPFS) – 4,2 месяца против 2,7 месяцев (HR = 0,68) в группах Pd и Pom соответственно. Выявлены различия и при расчете OS – 16,5 и 13,6 мес. при медиане наблюдения 14,2 мес. Нейтропения 3/4 степени наблюдалась у 41%, тромбоз глубоких вен – у 2% пациентов (все пациенты получали аспирин в качестве профилактики тромбозов). Примечательно, что рефрактерность к леналидомиду или к леналидомиду и бортезомибу не влияла на исходы терапии. Обращено было внимание на выраженную активность

режима Pd у пациентов с t(4;14) или делецией 17p в сравнении с Pom. Таким образом, исследование показало, что 28-дневный цикл Pom (4 мг/сут в 1-21-й день каждого цикла) в комбинации с малыми дозами дексаметазона (40 мг/нед.) обладает более отчетливой противоопухолевой активностью, в том числе при двойной рефрактерности, в сравнении с монорежимом помалидомида, что демонстрирует очевидный синергизм помалидомида и дексаметазона.

Весьма важным для клинической практики представляется исследование, цель которого состояла в том, чтобы окончательно определить безопасность и эффективность 2-х разовых доз Pom (4 мг в день и 2 мг в день) у пациентов, рефрактерных как к бортезомибу, так и к леналидомиду (двойная рефрактерность) [28,29]. В исследование было включено 70 пациентов с РРММ (35 пациентов лечились помалидомидом по 2 мг в день, а 35 получали 4 мг в день). Помалидомид назначался внутрь ежедневно с 1-го по 28 дни; дексаметазон 40 мг – 1, 8, 15 и 22 дни каждого цикла. Для тромбопрофилактики все пациенты получали аспирин 325 мг один раз в день. Однако по усмотрению врача пациентам было разрешено заменить аспирин либо низкомолекулярным гепарином, либо варфарином. Медиана количества числа линий предшествующей терапии в каждой группе составила 6; медиана периода от диагноза до включения в исследование 57 мес. (2-мг) и 72 мес. (4-мг). Пятнадцать (56%) пациентов с 2 мг и 21 (60%) пациентов с 4 мг были классифицированы как пациенты с высоким цитогенетическим риском.

Как видно из данных таблицы 1, частота подтвержденных ответов (≥ 40) была сходной. Однако для более четкого представления был проведен анализ с учетом достижения не менее, чем минимального ответа (МО). Выяснилось, что при общей частоте ответа равной 49%, в группе пациентов, получавших помалидомид 2 мг, 5 (14%) больных достигли очень хорошего частичного ответа (VGPR), 4 (11%) – частичного ответа (ЧО) и 8 (23%) – МО. При использовании дозы 4 мг ЧОО составила 43%, включая полный ответ (ПО) у 1 (3%) пациента, VGPR у 3 (9%), ЧО у 6 (17%), МО у 5 (14%). Медиана времени до ответа составила 1 мес. (диапазон 0,8-4 мес.) для группы больных, принимавшей Pom 2 мг, и 2 мес. (диапазон 0,9-7,2 мес.) – 4 мг. 16 пациентов в когорте, получавшей 2 мг, увеличили дозу помалидомида с 2 мг/сут до 4 мг/сут. Лишь у 2 пациентов состояние улучшилось от стабилизации до МО.

Результаты лечения больных ММ при использовании 2-х доз помалидомида (2 мг vs 4 мг)

	2 мг (n = 35)	4 мг (n = 35)
Подтвержденный ответ	26% (95% CI: 12-43)	28% (95% CI: 14-46)
Нет ответа	9	10
ПО	0	1
VGPR	5	3
ЧО	4	6
МО	8	5
SD	12	11
PD	3	8
NE	3	1
Медиана времени до ответа	1 мес. (диапазон: 0,8-3,9)	1,7 мес. (диапазон: 0,9-7,2)
Общая выживаемость	NA	NA
6-месячная, %	78% (95% CI = 65-94)	67% (95% CI = 52-86)
Беспрогрессивная выживаемость (медиана)	6,5 мес. (95% CI = 3,9-8,9)	3,2 мес. (95% CI = 1,9-8,6)
6-месячная, %	56% (95% CI = 41-75)	34% (95% CI = 21-55)

Примечание. CI – доверительный интервал; ПО – полный ответ; VGPR – очень хороший частичный ответ; PR – частичный ответ; МО – минимальный ответ; SD – стабилизация заболевания; PD – прогрессирование болезни; NE – не оценивалось; NA – не достигнуто; CI – доверительный интервал.

Результаты цитогенетических исследований и FISH были доступны у 62 больных, у 36 выявлен высокий риск. Ответы были зарегистрированы у 13 (21%) больных (VGPR – 5 больных, ЧО – 4 и МО – 4). Медиана PFS составила 6,5 месяцев (95% CI = 3,9-8,9) в группе больных, получавших 2 мг Pom, и 3,2 месяца (95% CI = 1,9-8,6) – 4 мг. Медиана OS не достигнута ни в одной из групп. Общая выживаемость за 6 месяцев составила 78% (95% HR = 65-94) и 67% (95% HR = 52-86) соответственно. Результаты лечения пациентов приведены в таблице 1.

Лечение в обеих группах больных переносилось вполне удовлетворительно. Гематологическая токсичность 3 или 4 степени наблюдалась у 83% (2 мг) и 80% (4 мг) больных, а с определенностью связанная с терапией – у 71% и 74% соответственно. Негематологическая токсичность 3 или 4 степени выявлена у 69% (2 мг) и 54% (4 мг) больных, причем связанная с терапией гораздо реже – 26% и 26%. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на усталость (2 мг: 88%; 4 мг: 91%), но при этом 3/4 степень была абсолютно идентичной (по 9% в обеих группах). Пневмония зарегистрирована только у 2 пациентов (2 и 3 ст.), получавших 4 мг помалидомида. Среди неблагоприятных событий, приведших к отмене препарата, следует выделить сыпь (1 пациент, 2 мг), повышение уровня билирубина (1 пациент, 4 мг), нейропатию (1 пациент, 4 мг). У 28 (80%) больных, получавших Pom 2 мг, и у 31 (89%), получавших 4 мг,

наблюдалась симптоматика нейропатии (18 – 1 ст, 10 – 2 ст. и 24 – 1 ст., 6 – 2 ст., 1 – 3 ст. соответственно). Тромбоз глубоких вен возник у 2 пациентов (6%; 2 мг) и 1 пациента (3%; 4 мг) [28,29].

Таким образом, представленные здесь данные подтверждают активность режима помалидомид+дексаметазон. В этом исследовании оценена эффективность 2 дозовых режимов помалидомида – 2 мг и 4 мг в комбинации с низкими дозами дексаметазона у больных ММ с двойной рефрактерностью. Показана их высокая, но равнозначная эффективность, как, впрочем, и переносимость. Стандартом считается разовая доза помалидомида, равная 4 мг. Однако в представленном исследовании увеличение дозы помалидомида с 2 до 4 мг не выявило убедительных преимуществ. Так, частота общего ответа и медиана PFS не имели существенных различий – 26% и 28%, 6,5 и 3,2 мес. соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости 78% и 67% намного выше, чем можно было ожидать у таких тяжело предлеченных больных ММ. Полученные результаты указывают на практическую пользу использования 2-х дозовых режимов, что, безусловно, расширяет грани возможности помалидомида при терапии ММ.

Эффективность двойной комбинации (помалидомид+дексаметазон) подтверждена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы ММ-003, в которое вошло 455 больных раз-

личного возраста с рецидивом и рефрактерностью к предшествующей терапии (> 2 линий, медиана 5), в том числе к бортезомибу и/или леналидомиду, а 338 больных были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду, т. е. имели двойную рефрактерность. 302 пациента получали 28-дневный цикл Rom и низких доз дексаметазона (LoDEX) (Rom 4 мг, дни 1–21 и LoDEX 40 мг, пациентам >75 лет – 20 мг, дни 1, 8, 15, 22). В группе сравнения 153 пациента получали 28-дневный цикл высоких доз дексаметазона (HiDEX – 40 мг или 20 мг пациентам старше 75 лет, дни 1–4, 9–12, 17–20) [30]. Лечение продолжалось до прогрессии или до непереносимой токсичности. Согласно данным исследования, при медиане наблюдения 10 мес., mPFS была существенно выше в группе больных, получавших Rom+LoDEX, чем HiDEX (4,0 мес. vs 1,9 мес., $P < 0,0001$), а медиана OS – 12,7 и 8,1 мес. ($P = 0,0285$) соответственно. Частота общего ответа в группе Rom+LoDEX составила 31%, а HiDEX – 10% ($p < 0,001$), в том числе VGPR – 5% и <1%, ЧР – 26% и 9%. Прогрессия наблюдалась в 10 % и 27 % случаев соответственно.

После перевода больных из группы HiDEX, в связи с отсутствием ответа/прогрессированием на фоне HiDEX, в группу Rom+LoDEX, улучшение общей выживаемости больных было значительным. Медиана выживаемости после прогрессирования была больше у пациентов, для которых лечение высокими дозами дексаметазона было заменено на помалидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона. При этом медиана OS при лечении Rom+LoDEX более чем в 2 раза превысила этот показатель при лечении HiDEX [30].

Как известно, у больных ММ нередко выявляются комплексные поломки с числовыми и структурными аберрациями [t(4;14), t(14;16), del(17p), мутация p53, амплификация 1q], что позволяет установить высокий риск, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и снижает показатели безрецидивной и общей выживаемости [1,31,32]. Лечение этой категории больных представляет серьезную проблему. В этой связи следует отметить, что помалидомид хорошо зарекомендовал себя при лечении больных ММ из группы высокого цитогенетического риска.

Хромосомные нарушения в исследовании MM-003 были выявлены в обеих группах больных: у 15 % больных каждой группы определялась del(17p), а у 15% больных из группы Rom+LoDEX и у 10 % – HiDEX обнаружена t(4;14). Делеция 17p определяет плохой прогноз, когда она обнаруживается в 60% и более ядер опухолевых клеток [32].

В группе Rom+LoDEX mPFS среди пациентов высокого риска, особенно в случае del(17p), не отличалась от таковой пациентов стандартного риска и была значимо выше, чем у больных из группы HiDEX. Аналогичные результаты обнаружены и при анализе общей выживаемости. Существенные различия наблюдались в показателях общего ответа

в группах цитогенетического риска. У пациентов с del(17p), получавших Rom+LoDEX, ЧОО была сходна с таковой у пациентов из группы стандартного риска и гораздо ниже при использовании HiDEX.

Подтверждением является исследование MM-002, в котором дуплет помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона также показал активность у пациентов с del17p и/или t(4;14) [33]. Для сравнения, в целом среди пациентов, получавших помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона (Pd), mPFS составила 4 месяца, ЧОО – 33%; при высоком риске – 3 мес. и 23% соответственно. В исследовании фазы II (NCT01177735) изучалось использование монорежима помалидомида у пациентов с RPMM с высоким риском, который определялся профилированием экспрессии генов, повышенной активностью ЛДГ или наличием аномальной цитогенетики. Помалидомид и у этой категории больных проявил активность, сходную с указанной выше – ЧОО составила 28% [34].

Однако весьма примечательный факт, на который следует обратить внимание: лучшие результаты по частоте ответов и показателей PFS получены при обнаружении del(17p), чем t(4;14). Это подтверждается исследованием IFM 2010–02, в котором при применении режима терапии Rom+LoDEX пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ММ с t(4;14), del(17p) медианы PFS и OS в целом составили 3,0 и 12,0 мес. соответственно. Между тем отдаленные результаты оказались неожиданными – они были гораздо лучше среди больных с del(17p), чем с t(4;14). Так, mPFS составила 8,0 и 3,0 мес., а OS – не достигнута и 9,0 мес. соответственно [35].

Таким образом, эффективность и существенные преимущества помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона перед применением высоких доз дексаметазона очевидны. Комбинация Pd проявила себя, во-первых, у больных в продвинутых стадиях заболевания с рецидивом и рефрактерностью, в том числе, с двойной рефрактерностью, во-вторых, в группе высокого цитогенетического риска, причем главным образом в случае выявления del(17p).

Почечная недостаточность (ПН) нередко встречается при ММ [1]. Примерно, у 20–30% больных ММ почечная недостаточность выявляется уже при постановке диагноза, в том числе 2–13% из них нуждаются в гемодиализе. При рецидивах число больных с ПН удваивается. ПН является фактором неблагоприятного прогноза, негативно влияя на выживаемость. В связи с этим, пациентам с признаками почечной недостаточности (клиренс < 60 мл/мин) рекомендуется использовать препараты, которые в минимальных количествах выделяются почками и не ухудшают их функцию. Среди препаратов, которые можно без опасения использовать у этой категории больных, хорошо зарекомендовал себя помалидомид, что продемонстрировано в исследовании

ММ-002, ММ-003, ММ-010.

Помалидомид, в отличие от леналидомида, метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, главным образом с участием изоэнзимов CYP1A2 и CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C19 и CYP2D6. В связи с этим не следует помалидомид назначать одновременно с такими препаратами из группы фторхинолонов, как ципрофлоксацин и эноксацин, которые являются ингибиторами CYP1A2 и могут увеличить риск развития нежелательных явлений.

Только 2% введенного неизмененного помалидомида выводится с почками. Причем фармакокинетические параметры помалидомида не меняются у пациентов с ПН в сравнении с пациентами с сохраненной функцией почек.

В исследовании ММ-010 признаки почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) наблюдались у 36% из 452 пациентов [36]. Как показало исследование, различий в частоте основных гематологических и негематологических нежелательных явлений (НЯ) III-IV ст. между пациентами с почечной недостаточностью и без таковой не было обнаружено. Еще более демонстративно исследование ММ-02, в котором комбинация Pom+LoDex успешно использована у пациентов с различной степенью тяжести ПН (клиренс креатинина >60 мл/мин, 45-60 мл/мин, <45 мл/мин). В целом НЯ 3/4 степени были сопоставимы по типу и частоте между группами, т.е. не зависели от базовой функции почек пациентов [36].

Опубликованы результаты еще одного многоцентрового исследования фазы II (ММ-013), показавшего безопасность и эффективность этого режима у больных с РРММ, осложненной почечной недостаточностью и нуждавшихся, в том числе, в гемодиализе [37]. В исследование было включено 3 группы больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и с почечной недостаточностью: А (n = 33) – умеренная (клиренс креатинина ≥30 но <45 мл/мин), В (n = 34) – тяжелая (< 30 мл/мин) без гемодиализа и С (n = 14) – тяжелая с гемодиализом. Медиана возраста больных — 72 (диапазон 52–86) года. Все больные ранее получали леналидомид, 97,5% – бортезомиб. Больным назначено лечение по программе Pom+LoDEX, которое проводилось до прогрессии или непереносимой токсичности. Общий ответ составил 39,4%, mPFS – 6,5 мес., OS – 17,7 мес. Нежелательные явления, потребовавшие снижения дозы помалидомида, составили 18,2%, 14,7% и 14,3% в группах А, В и С соответственно.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что помалидомид может применяться при ММ с почечной недостаточностью, включая пациентов на гемодиализе. Не требуется изменения дозы помалидомида. Следует лишь помнить, что в дни гемодиализа помалидомид принимается после выполнения процедуры.

Помалидомид неплохо проявил себя в терапии

экстрamedулярных плазмоцитом, что, в частности показано в одном из исследований II фазы [38]. В исследование было включено 174 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ, у 13 (7,5%) из которых диагностированы экстрamedулярные плазмоцитомы. Помалидомид назначался в комбинации с малыми дозами дексаметазона. Согласно опубликованным данным, у 2 больных удалось достичь полного ответа и еще у 2-х – частичного ответа (ЧОО – 31%). Еще в одном исследовании в терапии 4 пациентов с РРММ и с мягкоткаными экстрamedулярными плазмоцитомами была использована комбинация помалидомида с пембролизумабом и низкими дозами дексаметазона [39]. У 1 пациента удалось добиться строгой полной ремиссии и у 2 — очень хорошего частичного ответа. У 4-го больного наблюдалась стабилизация, но после дополнительной лучевой терапии получен очень хороший частичный ответ. Для пациентов со столь плохим прогнозом полученные результаты двух исследований являются весьма существенными.

Несмотря на эффективность двухкомпонентной схемы Pd, к настоящему времени терапевтические варианты при РРММ значительно расширились и привели к появлению тройных комбинаций на основе помалидомида. Дуплет Pd одобрен при рецидивах/рефрактерных формах ММ в сочетании с ингибиторами протеасом (PI), моноклональными антителами CD38 (даратумумаб и изатуксимаб) и SLAMF7 (элотузумаб).

Результаты ключевых клинических исследований, которые привели к одобрению регулируемыми органами триплетов на основе Pd, представлены в таблице 2.

Комбинация помалидомид-дексаметазон и циклофосфамид (PCD) входит в число первых триплетов, которые уже используются. Возможность добавления циклофосфама к комбинации помалидомида и сниженных доз дексаметазона была протестирована в исследовании I-II фазы, т.е. было проведено сопоставление эффективности триплета Pom-LowDex+Cy и дуплета PomLow-Dex [40]. В исследование были включены больные, получившие более 2 линий предшествующей терапии, включая иммуномодуляторы и больных с рефрактерностью к леналидомиду. Дизайн исследования заключался в следующем. В фазе 1 (группа А, n = 10): Pom 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, Cy 300-500 мг внутрь 1, 8 и 15 дни, DEX 40 мг 1-4 и 15-18 дни первые 4 цикла, в последующем 1, 8, 15 и 22 дни.

Таблица 2

Ключевые клинические исследования фазы II и III, оценивающие эффективность помалидомид-содержащих комбинаций при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Исследования	Фаза	Число больных	Комбинации, содержащие помалидомид	ORR (\geq PR)	PFS мес.	OS мес.	Нежелательные явления \geq 3 стадии
Дуплеты							
Richardson et al.	II	221	Pd versus P	33% versus 18%	4,2 versus 2.7 HR = 0,68	16,5 versus 13,6	Нейтропения – 41%, DVT – 2%
Dimopoulos et al.	IIIb	682	Pd	32,6%	4,6	11,9	Нейтропения – 49,7%, Тромбоцитопения – 24,1%
Miguel et al.	III	302	Pd versus HDD	31% versus 10%	4 versus 1.9 HR = 0,48	5,0	Нейтропения – 48%, Инфекции – 30%
Триплеты							
Richardson et al.	III	559	PVd versus Vd	82,2% versus 50%	11,2 versus 7,1 HR = 0,61	20,6	Нейтропения – 44%, Тромбоцитопения – 22%, Анемия – 19%, Инфекции – 12,5%
Baz et al.	II	80	Pd versus PCD	39% versus 65%	4,4 versus 9.5	16,8 versus не достигнуто	Нейтропения – 52%, Тромбоцитопения – 15%, Анемия – 24%
Richardson et al.	III	307	Isa-Pd versus Pd	60,4% versus 35%	11,53 versus 6,5 HR = 0,596	25,6 versus 17,7 HR = 0,76	Нейтропения – 84.8%, Анемия – 70%, Тромбоцитопения – 31%
Dimopoulos et al.	II	117	Elo-Pd versus Pd	53% versus 26%	10,3 versus 4,7 HR = 0,54	29,8 versus 17,4 HR = 0,59	Нейтропения – 13%, тромбоцитопения – 8%, анемия – 10%, инфекции – 13%, гипергликемия – 8%
Bringhen et al.	II	45	KPd	64%	10,3	Не достигнуто	Нейтропения – 64%, Анемия – 11%, Тромбоцитопения – 13%, Инфекции – 11%
Shah et al.	I	32	KPd	50%	7,2	20,6	Гематологическая токсичность \geq 60%
Chari et al.	Ib	103	Dara-Pd	59%	8,8	17,5	Нейтропения – 78%, IRR – 50%
Dimopoulos et al.	III	304	Dara-Pd versus Pd	69% versus 46%	12,4 versus 6,9 HR = 0,63	Незрелые данные	Нейтропения – 68%, Тромбоцитопения – 17%, Пневмония – 18%
White et al.	Ib	65	SPd	57%	12,2	Незрелые данные	Анемия – 32%, Нейтропения – 55%, Тромбоцитопения – 31%, Слабость – 11%
Четверные комбинации							
Yee et al.	II	48	Elo-PVD	61%	9,8	Не достигнуто	Нейтропения – 29%, Тромбоцитопения – 15%, Легочная инфекция – 27%, Гипофосфатемия – 15%
Jasielec et al.	Ib/II	22	D-KPd	86%	Не достигнуто	Не достигнуто	Нейтропения – 64%, Лимфопения – 36%, Фебрильная нейтропения – 18%, Слабость – 27%, Инфекции дыхательных путей – 23%

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Примечание. Dara-Pd, daratumumab-Pd; D-KPd, daratumumab-KPd; DVT, тромбоз глубоких вен; Elo-Pd, elotuzumab-Pd; HDD, высокодозный дексаметазон; HR, соотношение рисков; IRR, инфузионные реакции; Isa-Pd, isatuximab-Pd; N/R, не достигнуто; ORR, общий ответ; OS, общая выживаемость; PCD, pomalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone; Pd, pomalidomide-low-dose dexamethasone; PFS, беспрогрессивная выживаемость; PR, частичный ответ; PVD, pomalidomide-bortezomib-dexamethasone; SPd, Selinexor-Pd; Vd, bortezomib-dexamethasone.

В фазе II больных рандомизировали на 2 группы: группа В (POM: 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, DEX: 40 мг 1, 8, 15 и 22-й дни, n = 30); группа С (POM 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, Су 400 мг внутрь 1, 8 и 15-й дни, DEX 40 мг 1, 8, 15 и 22-й дни, n = 30). Из больных с прогрессией в группе В была сформирована группа D, им был добавлен Су по 400 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни. Установлено, что ЧОО ответа в группе С была гораздо выше, чем в группе В (P = 0,325). Медиана PFS в группе В составила 4,4 мес., в группе С – 9,5 мес., а медиана OS – 16,8 мес. – не достигнута (P = 0,106) соответственно. Выявлено различие показателей выживаемости, несмотря на то что 17 больных из группы В перешло в группу D. Авторы обращают внимание на предикторы эффективности терапии – число линий предшествующей терапии, высокий цитогенетический риск, повышенный уровень β 2-микроглобулина. Однако весьма примечательно, что медиана OS при выявлении del(17p или t(4;14) при применении 2-х компонентной терапии (группа В – POM+LowDEX) была лучше, чем 3-х компонентной терапии (группа С – POM+LowDEX+Су) – 17,6 vs 7,5 мес., P = 0,09). Не оказало влияние на PFS (P = 0,593) и OS (P = 0,790) в группах В и С и число линий предшествующей терапии. То есть определяющим является помалидомид и добавление циклофосфида не повысило результативность этих категорий больных.

Несмотря на отдельные публикации, отметивших антагонизм в молекулярных механизмах действия IMiD и ингибиторов протеасомы, такие комбинации неожиданно выявили высокую результативность в терапии пациентов с РРММ. Перспективно оказалось использование помалидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (PVD) у пациентов с рецидивирующей и леналидомид-рефрактерной ММ, что было показано в одном из клинических исследований фазы I/II [41]. В I фазе помалидомид назначался внутрь по 4 мг (дни 1-21), бортезомиб вводился в/в или подкожно 1,0 мг/м² (дни 1, 8, 15 и 22), дексаметазон 40 мг внутрь (дни 1, 8, 15 и 22); 28-дневный цикл. В фазе II доза бортезомиба была увеличена до 1,3 мг/м². ЧОО, по результатам исследования, составила 86% (95% CI = 73-94) (строгой полный ответ – 12%; ПО – 10%; очень хороший частичный ответ – 28%; ЧО – 36%). Неожиданным оказался 100% ответ среди пациентов с высоким цитогенетическим риском.

При наблюдении за больными в течение 42 месяцев 20% больных оставались свободными от прогрессирования ММ, 66% – живы. Медиана PFS

составила 13,7 мес. (95% HR = 9,6-17,7). Наиболее распространенными НЯ были нейтропения (96%), лейкопения (84%), тромбоцитопения (82%), анемия (74%) и усталость (72%); однако большинство из них были 1 или 2 степени.

Аналогичное исследование было предпринято M. Q. Lacy et al. [42]. Они оценили комбинацию помалидомида с бортезомибом и дексаметазоном (PVD) в лечении пациентов (медиана возраста 66 лет) с рецидивом ММ, получивших 1-4 линии предшествующей терапии (медиана 3). Все больные ранее получали леналидомид, 17% – талидомид, 57% – бортезомиб, 56% – алкилирующие препараты и у 68% больных в анамнезе была аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Причем в фазе I (n = 9) авторы, как и в предыдущем исследовании, использовали 2 дозовых уровня бортезомиба (BORT): уровень 1 (n = 3): Pom 4 мг, дни 1-21-й; BORT 1,0 мг/м², дни 1, 8, 15, 22-й в/в или п/к; DEX 40 мг, дни 1, 8, 15, 22-й; 28-дневные циклы. На втором уровне (n = 6) доза бортезомиба была увеличена до 1,3 мг/м² еженедельно. В фазе II исследования противоопухолевой активности режима Pom+DEX+BORT был использован дозовый уровень 2 (n = 41).

Результаты исследования II фазы весьма впечатляющие. ЧОО составила 81% (\geq ЧР), включая 3% строгой полной ремиссии и 5% – ПО. У 25% больных, вошедших в исследование, выявлен высокий цитогенетический риск, что не оказало влияния на ЧОО. По заключению авторов, 3-компонентная комбинация PVD характеризуется высокой эффективностью при лечении больных, получивших более 3 линий предшествующей терапии, рефрактерных к леналидомиду и с высоким цитогенетическим риском. Среди НЯ, возникших в ходе лечения, отмечено развитие анемии, слабости, лейкопении и тромбоцитопении; однако в преобладающем большинстве – I-II ст. тяжести [42].

В регистрационном исследовании фазы III OPTIMISMM приняли участие 559 пациентов, которые получили от 1 до 3 линий терапии, включая леналидомид-содержащие схемы [43]. Более 70% пациентов, вошедших в исследование, были рефрактерны к леналидомиду. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: бортезомиб-дексаметазон (VD) и бортезомиб-дексаметазон + помалидомид (PvD; 21-дневный цикл). Установлено, что применение PvD 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). При

рефрактерности к леналидомиду mPFS в группе PVd составила 9,5 мес., Vd – 5,6 мес. (HR = 0,65; 95% CI = 0,50-0,84, p = 0,0008). Примечательно, что более значимые результаты были установлены 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 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). Этот факт, безусловно, явился основанием рекомендовать триплет PVd при первом рецидиве MM, причем как у больных чувствительных, так и рефрактерных к бортезомибу. Более того, для пациентов, прогрессирующих на Dara-Rd (невосприимчивых как к леналидомиду, так и к даратумумабу), одним из вариантов терапии оказалась эта же тройная комбинация помалидомид+Vd [44]. Установлено, что частота общего ответа у этой категории больных составила 82,2% в PVD группе и только 50% в группе VD. При высоком цитогенетическом риске применение PVd значительно снижало риск прогрессирования или смерти в сравнении с Vd. Реже развивались нежелательные явления. Нейтропения 3/4 степени составила 42% против 9%, а инфекции 3/4 выявлены у 31% против 18% соответственно.

Интересные данные получены при применении Pom с карфилзомибом [45]. Карфилзомиб – необратимый ингибитор протеасомы второго поколения, структурно отличающийся от бортезомиба. В исследовании фазы I использован триплет карфилзомиб-Pd (KPd): МПД помалидомида составила 4 мг (дни 1-21), карфилзомиба – 20/27 мг/м² (дни 1-2, 8-9 и 15-16) и дексаметазона – 40 мг/нед. [46]. В исследовании вошли 32 тяжело предлеченных пациентов с MM (медиана числа линий предшествующей терапии 6) и 60% рефрактерных к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы. Общий ответ составил 50%, причем ответы наблюдались у пациентов с делецией 17p. Эффективность KPd была оценена также в итальянском исследовании фазы I/II, в котором приняли участие 57 пациентов; 42 – в фазе II, чувствительных и рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу [47]. По результатам II фазы общий ответ составил 64%, причем ответ был быстрым и не зависел от рефрактерности к леналидомиду или бортезомибу. При медиане наблюдения 12,8 месяцев mPFS составила 10,3 месяца, а медиана OS не была достигнута.

В проспективном исследовании EMN011/HO114 также использован триплет KPd [48]. 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 аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). По-

сле 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 KPd (всего восемь циклов) (не подходящие для АутоТГСК). При достижении стабилизации или лучшего ответа больных переводили на 28-дневные циклы лечения помалидомидом с или без дексаметазона до прогрессирования. Анализ первых результатов показал, что медиана времени до достижения наилучшего ответа на KPd равнялась 2 мес. При медиане наблюдения 16,3 мес. mPFS 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. Между тем, по заключительным результатам фазы I/II, опубликованным A.J. Jakubowiak et al. [49], схема KPd проявила чрезвычайно высокую эффективность в популяции пациентов, рефрактерных к леналидомиду (\geq ЧР – 84%), причем независимо от цитогенетического риска: стандартный риск vs высокий риск – \geq ЧР – 89% vs 81%, \geq близкая к полной ремиссии – 24% vs 10%, mPFS – 22,3 vs 10,6 мес.

Таким образом, KPd – хорошо переносимая и активная комбинация при РРММ. Рекомендуются применение данного триплета у больных с первым рецидивом и при рефрактерности к леналидомиду, но KPd может успешно быть использована при втором и последующих рецидивах [44].

С практической точки зрения представляет интерес исследование I/II фазы, в котором оценивалась полностью оральная комбинация, содержащая иксазомиб, помалидомид и дексаметазон (IXA-POM-DEX) [50]. 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 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 = 19,2 – не достигнута). Данный триплет привлекает к себе внимание тем, что содержит только оральные препараты и, вероятно, может рассматриваться (на определенном этапе лечения) как амбулаторная лечебная опция.

Моноклональные антитела – это новый класс лекарственных препаратов, которые интегрируются в существующие схемы лечения миеломы из-за более высокой скорости ответа и лучшего показателя PFS, наблюдаемого при их использовании, в первую очередь, в комбинированных схемах терапии. Даратумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1-к, специфичное к CD38. Даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает гибель миеломных клеток за счет множества эффекторных

функций: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза.

В 2017 году FDA одобрило комбинацию даратумумаба, помалидомида и дексаметазона у пациентов с РРММ, которые получили по крайней мере две предыдущие линии лечения, включая леналидомид и ингибиторы протеасомы. Основанием послужило исследование фазы 1b MMY1001 (EQUULEUS), в котором убедительно продемонстрирована эффективность и безопасность данной комбинации [51]. В исследование вошли 103 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ (медиана количества предшествующих линии терапии 4; диапазон 1-13), которые получали даратумумаб 16 мг/кг в/в в сочетании с Pd (помалидомид 4 мг, дни 1-28-й, дексаметазон 40 мг еженедельно). Профиль безопасности триплета даратумумаб+Rom-Dex был сходным с таковым дуплета Pd, за исключением инфузионных реакций, связанных с введением даратумумаба (50%) и более высокой частоты нейтропении (78%), хотя и без увеличения частоты инфекционных осложнений. Распространенными неблагоприятными событиями ≥ 3 степени были анемия (28%) и лейкопения (24%). Частота общего ответа в целом составила 60% независимо от анализируемой подгруппы (58% пациентов с двойной рефрактерностью). Среди пациентов с полным ответом или выше, 29% достигли МОБ-негативного статуса (чувствительность 10-5). При медиане наблюдения в 13,1 месяца mPFS составила 8,8 месяца (95% CI = 4,6-15,4), а медиана OS – 17,5 месяцев (95% CI = 55,6-74,8).

Эта же комбинация была использована в исследовании II фазы POM MM-014 (NCT01946477), которое включало 112 пациентов с прогрессией ММ после режимов терапии, содержащих леналидомид (медиана числа предшествующих линии терапии 2), из них 84 (75%) имели рефрактерность к леналидомиду [52]. При медиане наблюдения 8,2 мес. общий ответ составил 75% среди больных, рефрактерных к леналидомиду, а 9-месячная PFS – 86,3%, медиана не достигнута.

Даратумумаб используют не только в виде внутривенных инфузий, но и подкожно. Основанием послужили результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования III фазы Columba, которое продемонстрировало сходную эффективность внутривенной и подкожной форм препарата [53]. По итогам этого исследования определена оптимальная доза даратумумаба для подкожного введения (1800 мг независимо от массы тела больного) и предложено использовать подкожную форму во всех комбинированных схемах терапии.

Эффективность подкожной формы даратумумаба в сочетании с помалидомидом подтверждена в фазе 3 исследования APOLLO (EMN14), в котором приняли участие 304 пациента с РРММ, рефрактерных к леналидомиду и ингибиторам протеасом [54].

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]), а у 151 больного схема Pd усилена даратумумабом подкожно еженедельно в 1-2 циклах, 1 раз в 2 недели в 3-6 циклах, а затем 1 раз в месяц до прогрессии – группа Dara-Pd). 33 (11%) пациента, вошедших в исследование, получили по крайней мере одну предшествующую линию терапии (медиана 2, диапазон 1-5), и 242 (80%) пациентов были устойчивы к леналидомиду. Основной конечной точкой была PFS. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении Dara-Pd 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 составила 9,9 vs. 6,5 мес. соответственно; HR = 0,63. ЧОО также была выше (69%) в группе Dara-Pd против 46% в Pd, а количество качественных ответов (\geq ПО) в группе Dara-Pd в 6 раз больше. Триплет Dara-Pd оказался высокоэффективен у больных с 2-3 линиями предшествующей терапии (HR = 0,66) и при высоком цитогенетическом риске (HR = 0,85). При анализе НЯ 3-4 ст. тяжести обращала на себя внимание их более низкая встречаемость на фоне терапии D-Pd в сравнении с Pd (нейтропения – 68% и 51%, лейкопения – 17% и 5%, лимфопения – 12% и 3%, фебрильная нейтропения – 9% и 3%, пневмония – 13% и 7% соответственно). Частота инфузионных реакций при использовании подкожного даратумумаба была низкой (6%, все 1-2 ст.), у 2% больных наблюдались реакции в месте инъекций препарата (1 ст.). Прекращение лечения из-за тяжелых нежелательных явлений в группах больных было сходным (D-Pd 2%, Pd 3%).

Даратумумаб в настоящее время широко используется и в 1 линии терапии. Что можно использовать при развитии рецидива у таких больных?

В связи с этим интерес представляет исследование фазы II (NCT03841565), которое оценило эффективность комбинации даратумумаб+ помалидомид с дексаметазоном у пациентов с РРММ, получавших в 1-й линии даратумумаб (добились, по крайней мере, частичного ответа, но рецидивировали в течение 60 дней после лечения) [55]. В исследовании все пациенты были леналидомид-рефрактерными, а у 91% установлена двойная рефрактерность. Выделено было 2 группы больных. В 1 группу вошли 12 пациентов Dara- и Rom-наивные, во 2 группу – 22 пациента Dara- и/или Rom-рефрактерные. Подгруппа из 12 пациентов в группе 2 (3 группа) была Dara- и Rom-рефрактерной. Частота общего ответа составила 91,7%, 40,9% и 33,3% в группах 1 (медиана наблюдения 41 месяц), 2 и 3 соответственно. Глубокие ответы, в том числе 4 строгих полных ответа, наблюдались в 1 группе. Во 2 группе выявлено 8 частичных ответов и 1 VGPR. Среди пациентов, реф-

раектерных как к Dara, так и Rom (3 группа), ответы включали VGPR у 1 пациента (8,3%) и ЧО у 3 пациентов (25,0%). Шесть пациентов (50,0%) достигли минимального ответа/стабилизации и только у 2 (16,7%) пациентов наблюдалась прогрессия. Медиана выживаемости без прогрессии не была достигнута в группе 1. В группе 2 у пациентов, которые были рефрактерны либо к Dara, либо Rom, mPFS составила 5,7 месяца, в то время как в группе 3 (пациенты, рефрактерные как к Dara, так и к Rom) – 3,3 месяца. Примечательно, что у пациентов 2 (рефрактерная к Dara или Rom) и 3 группы (рефрактерная как к Dara, так и к Rom) медиана OS была сходной и равнялась 15,2 и 13 месяцев соответственно.

Таким образом, триплет Dara-Rom-D оказался эффективным не только у пациентов, не получавших ранее даратумумаб и помалидомид, но и проявил достаточную эффективность у трети пациентов при их повторном применении, в том числе при рефрактерности к даратумумбу и помалидомиду. Режим Dara-Rom-D очень эффективен у пациентов Dara- и Rom-наивных (1 группа), о чем свидетельствует ЧОО более 90%, что привело к одобрению FDA этой комбинации для лечения пациентов с MM, которые получили по крайней мере 2 предыдущих линии терапии, включая леналидомид и PI. Интересно, что mPFS в 1 группе больных не была достигнута при медиане наблюдения 41 месяц. Четырехкратное преимущество mPFS по сравнению с ранее сообщенной mPFS в исследовании EQUULEUS [56] подчеркивает тот факт, что применение комбинации моноклональных антител и IMiD в качестве более ранних линий терапевтических вариантов потенциально может обеспечить лучшие клинические результаты.

По результатам исследования Fotiou D. et al., устойчивость к даратумумабу может быть обратимой в случае добавления иммуномодуляторов к даратумумабу, даже если пациенты рефрактерны к обоим классам препарата [57]. Мультивариантный анализ показателей проточной цитометрии выявил следующее. Уровни NK-клеток были значительно снижены после начала терапии Dara и оставались низкими на протяжении всей терапии Dara без восстановления после добавления IMiD; но было обнаружено увеличение иммуномодулирующих клеток CD16-/CD56+ и, в меньшей степени, цитотоксических CD56-/CD16+. Наконец, произошло заметное увеличение M1- и уменьшение M2-типа макрофагов в ответ на Dara/IMiD.

Интересными представляются данные исследований *in vitro*, показавшие, что сочетание другого анти-CD38 моноклонального антитела изатуксимаба с помалидомидом повышает цитотоксичность и лизис клеток CD38-MM. Основываясь на этом, в исследовании Ib, к комбинации с Pd был добавлен изатуксимаб (Isa-Pd) [58]. Включено 45 пациентов с РРММ, получивших ≥ 2 линии терапии (медиана 3, диапазон 1-10), включая 82% больных, рефрактер-

ных к леналидомиду и 84% – к PI. Изатуксимаб назначали по 5 [n = 8], 10 [n = 31] или 20 мг/кг [n = 6] (еженедельно в течение 4 недель, а затем каждые 2 недели), помалидомид 4 мг (дни 1-21) и дексаметазон 40 мг (еженедельно) в 28-дневных циклах до прогрессирования/недопустимой токсичности. Несмотря на то, что это исследование Ib, результаты привлекают. Так, в целом по группе участников, ответа достигли 64,5% больных (медиана продолжительности ответа – 18,7 мес.), а mPFS – 17,6 мес. без каких-либо дополнительных сигналов токсичности. Наиболее распространенные побочные события включали усталость (62%) и инфекции верхних дыхательных путей (42%), инфузионные реакции (42%) и одышку (40%). У 8 пациентов (17,8%) наблюдалось развитие пневмонии ≥ 3 степени тяжести. Гематологическая токсичность характеризовалась миелосупрессией (лимфопения, лейкопения, анемия по 98%; нейтропения – 93% и тромбоцитопения – 84%).

В 2019 г. M. Attal et al. опубликовали первые результаты исследования 3 фазы ICARIA-MM, в котором сопоставлялась эффективность и безопасность комбинация (Pd), дополненной изатуксимабом (Isa-Pd) [59]. Пациентам, ранее получившим две или более линии терапии, включая леналидомид и PI, назначены либо Pd, либо Isa-Pd. 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 практически в 2 раза меньше (6,5 мес.) – в группе Pd (HR = 0,59; 95% CI = 0,44-0,81; p = 0,0010).

Спустя 2 года опубликованы обновленные результаты исследования ICARIA-MM [60]. Медиана наблюдения уже достигла 35,5 месяцев. Триплет Isa-Pd значительно продлил время до следующей терапии и выживаемость без прогрессирования на следующей линии терапии (PFS2), Медиана OS продемонстрировала сильную тенденцию в пользу Isa-Pd (24,6 против 17,7 месяцев, HR = 0,76). Основываясь на таких весьма позитивных результатах, эксперты международной рабочей группы по миеломе рекомендуют схему Isa-Pd для взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили по крайней мере две предшествующие линии терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасомы и прогрессировали на последней линии терапии [61]. Однако триплет Isa-Pd может быть успешно применен как в качестве 2 линии терапии у пациентов, рефрактерных к леналидомиду, так и у больных, получивших более трех линий терапии.

По результатам подгруппового анализа mPFS при применении Isa-Pd в сравнении с Pd, получивших две или >3 предшествующих линий терапии, не различалась существенно (12,3 против 7,8 мес.

и 9,4 против 4,3 мес.). Важным для практикующих врачей является тот факт, что преимущество Isa-Pd сохранялось независимо от рефрактерности к ингибиторам протеасомы или двойной рефрактерности, или к леналидомиду в последней линии терапии. Частота общего ответа выше в группе Isa-Pd во всех анализируемых подгруппах [62]. Более того mPFS и общий ответ не зависели от возраста [63].

В другом исследовании оценена эффективность триплета Isa-Pd в сравнении с дуплетом Pd у больных с пониженным клиренсом креатинина (<60 мл/мин/1,73 м²). Выяснилось, что показатели PFS, противоопухолевого и почечного ответа были лучше в группе больных, получавших Isa-Pd, чем Pd. Так, почечный ответ составил 71,9% в группе Isa-Pd против 38,1% в группе Pd. Одновременно исследована фармакокинетика при использовании обоих режимов терапии при различных уровнях клиренса креатинина. Ухудшения функции почек выявлено не было, эффективность лечения не зависела от клиренса креатинина, то есть, у пациентов с нарушением функции почек нет необходимости корректировать дозу помалидомида и изатуксимаба [64].

Элутузумаб – еще одно гуманизированное иммуноглобулин G1-иммуностимулирующее моноклональное антитело, которое специфически связывается с белком SLAMF7, в большом количестве экспрессируемым на миеломных клетках независимо от типа цитогенетических аномалий. В исследовании ELOQUENT-3 фазы II элутузумаб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (EPd) продемонстрировал значительное преимущество PFS по сравнению применением в контрольной группе больных дуплета Pd у пациентов, получивших ≥2 линии терапии (медиана 3) [65]. В исследовании участвовали 117 пациентов, 60 из которых получали элутузумаб-Pd (1 группа), а 57 – Pd (2 группа). 90% пациентов в группе EPd и 84% – Pd были рефрактерны к леналидомиду, у 78% и 82% (соответственно) установлена рефрактерность к ингибиторам протеасомы; у 68% и 72% больных выявлена двойная рефрактерность. Больные получали 28-дневные циклы Pd, но в первой группе добавлен элутузумаб (10 мг/кг еженедельно в 1 и 2 циклах и 20 мг/кг в 1-й день с 3-го цикла). У пациентов, получавших EPd, риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 46%, а mPFS, примерно, в два раза выше, чем при применении Pd (10,3 vs 4,7 мес.; HR = 0,54); преимущество PFS сохранялось у пациентов с двойной рефрактерностью, а также при высоком цитогенетическом риске, в том числе, в случае выявления амплификации 1q. 12-месячная выживаемость при терапии EPd была на 11%, а 18-месячная на 19% выше, чем при использовании Pd.

Заслуживает внимание тот факт, что добавление элутузумаба к Pd не приводило к увеличению частоты нейтропении, инфекций или нежелательных явлений 3/4 степени. На основании этих дан-

ных эксперты EMA и FDA утверждают, что схема EPd представляет собой эффективный вариант лечения, с вполне приемлемой переносимостью, пациентов с ММ, получивших по крайней мере 2 линии предшествующей терапии, включая ингибиторы протеасомы и леналидомид.

Подводя итог представленным выше результатам лечения пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ, можно с уверенностью констатировать, что применение триплетов, основой которых служит помалидомид в сочетании с дексаметазоном, позволило сделать большой шаг вперед и выйти на совершенно новый уровень оказания медицинской помощи. Действительно, увеличилась выживаемость и частота качественных ответов, удалось добиться максимальной эрадикации опухолевого клона, причем даже у тяжело предлеченных больных РРММ. Но, к сожалению, добиться выздоровления не удалось, очередные рецидивы ММ остаются неизбежными. Устойчивость к одному или нескольким препаратам, в частности к иммуномодулирующему агенту, ингибиторам протеасомы и моноклональным антителам, имеет особенно плохие результаты выживаемости. Что делать с больными, получившим 4, 5, 6 линий терапии? Как улучшить результаты лечения таких больных? Нет сомнения в том, что следует продолжать разработку новых лекарственных препаратов, новых методов лечения больных ММ и они уже появляются.

Белантамаб мафодотин (BLENREP) — первый в своем классе конъюгат гуманизированного моноклонального антитела IgG1κ, таргетированного на В-клеточный антиген созревания (BCMA) и нагруженного цитотоксическим монометилауристатином фенилаланином (mCMAF), оказывающего антимиотическое действие посредством разрушения микротрубочек. Белантамаб мафодотин также запускает процессы антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности и антителозависимого клеточноопосредованного фагоцитоза. FDA и EMA одобрена монотерапия белантамабом мафодотином для лечения пациентов с РРММ, которые получили по крайней мере четыре линии предшествующей терапии, включая PI, IMiD и моноклональное антитело против CD38. С 2020 г. начат набор больных в открытое рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности монотерапии белантамабом мафодотином по сравнению с помалидомидом в сочетании с низкой дозой дексаметазона (Pot/Dex) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (DREAMM 3). Участники будут рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо монотерапии белантамабом мафодотином, либо Pd. Белантамаб мафодотин будет вводиться в день 1 каждые 3 недели; помалидомид ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла, дексаметазон один раз в неделю (дни 1, 8, 15 и 22). Завершение исследования плани-

руется в 2025 г.

Учитывая представленные в этом обзоре результаты лечения больных комбинированными схемами, очевидные преимущества дуплетов перед монорежимом, а триплетов перед дуплетами, вероятно, более перспективным будет использование белантамаба в тройных комбинированных схемах лечения. Проведенные доклинические исследования свидетельствуют о синергетической антимеломной активности белантамаба мафодотина в сочетании с помалидомидом/дексаметазоном (Pd). Предварительные данные исследования фазы I/II (NCT03715478), оценивающего белантамаб мафодотин в сочетании с Pd (B-Pd), подтверждают приемлемый профиль безопасности и ранних признаков клинической активности у пациентов с RPMM при использовании данного триплета.

Привлекает к себе внимание исследование III фазы DREAMM8 (NCT04484623), сравнивающее эффективность и безопасность двух триплетов – B-Pd с Pvd у пациентов, которые получили ≥ 1 линии (50% более 2 линий) предшествующей терапии (включая леналидомид, бортезомиб, даратумумаб), с документально подтвержденным прогрессированием заболевания во время или после последней линии лечения.

Рандомизировано 450 пациентов (1:1) на группу A (B-Pd) и B (Pvd). В группе A пациенты получали белантамаб (беламаф) 2,5 мг/кг (в/в) в 1-й день цикла 1 (28-дневный цикл), затем 1,9 мг/кг (в/в) в 1-й день цикла 2 и далее (28-дневные циклы); помалидомид в дозе 4 мг в дни 1-21, а дексаметазон в дозе 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 во всех циклах (28-дневные циклы). В группе B помалидомид в дозе 4 мг в дни 1-14 во всех циклах (21-дневные циклы); бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² подкожно в дни 1, 4, 8 и 11 в циклах 1-8 и дни 1 и 8 в цикле 9+ (21-дневные циклы). Дексаметазон в дозе 20 мг в день приема бортезомиба и на следующий день после него. Лечение в обеих группах до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности [66]. Первые результаты обнадеживают. Как указывалось выше, 3-компонентная комбинация PVD характеризуется высокой эффективностью при лечении больных, получивших более 3 линии предшествующей терапии, рефрактерных к леналидомиду, с высоким цитогенетическим риском, позволяя достичь ответа более, чем у 80% больных. Медиана PFS составила 13,7 месяца (95% HR = 9,6-17,7). По результатам исследования DREAMM-8, уже при периоде наблюдения 7,8 мес. медиана PFS в группе B-Pd не достигнута, в том числе при рефрактерности к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы (10,8 мес. – не достигнута соответственно) и составила 11,1 мес. (4,9 – не достигнута) у больных с тройной рефрактерностью (рефрактерных к иммуномодуляторам, ингибиторам протеасомы и даратумумабу). Наиболее частыми НЯ ≥ 3 ст. были кератопатия (51,4%), нейтропене-

ния (40,5%), тромбоцитопения (32,4%). Новыми НЯ при применении белантамаба мафодотина являются изменения со стороны органов зрения – кератопатия, снижение остроты зрения, помутнение поля зрения, сухость глаз. Однако эти неблагоприятные события поддаются купированию путем изменения дозы препарата и со временем исчезают.

Еще один новый лекарственный препарат, получивший одобрение FDA/EMA при лечении RPMM – селинексор, оральный селективный ингибитор ядерного протеина XPO1. В доклинических исследованиях селинексор обратимо ингибировал ядерный экспорт белков-супрессоров опухолей, регуляторов роста и мРНК онкогенных белков, блокируя экспортин 1 (XPO1). В клиническом исследовании STOMP исследована эффективность и безопасность триплета селинексор-Pd (SPd) у 65 больных RPMM с тремя (медиана) предшествующими линиями терапии (диапазон 1-10) [67]. Использовалось ступенчатое увеличение разовой дозы селинексора: 60, 80 или 100 мг еженедельно или 60, или 80 мг дважды в неделю в комбинации с Pd. Рекомендуемые дозы препаратов в триплете во II фазе составили: селинексор 60 мг/нед., помалидомид 4 мг (дни 1-21) и дексаметазон 40 мг/нед. Неблагоприятные события ≥ 3 ст., возникшие в ходе терапии, включали анемию (32%), нейтропению (55%), тромбоцитопению (31%) и усталость (11%). Среди пациентов, которые были наивными или не рефрактерными к помалидомиду, общий ответ составил 57%, а mPFS – 12,2 месяца. У пациентов рефрактерных к помалидомиду ответ составил 44%. Основываясь на этих результатах, авторы считают, что SPd является безопасной комбинацией для пациентов с RRMM с удовлетворительной эффективностью [67].

На наш взгляд, особое внимание следует обратить на первый рецидив MM, успешное лечение которого во многом определяет прогноз заболевания. Больной еще сохранен, нет того истощения костномозгового кроветворения, которое нарастает с каждым последующим рецидивом и препятствует полноценному лечению. Ранее лечение, содержащее комбинацию лекарственных агентов нескольких классов, обладающих синергизмом, залог успешной терапии и увеличения выживаемости больных. Выше мы уже подчеркивали, что применение триплетов в качестве более ранних линий терапевтических опций, в частности Dara-Pd, может обеспечить лучшие клинические результаты. В последние годы появились данные по оценке эффективности и безопасности 4-компонентных режимов в условиях раннего рецидива. Помалидомид с дексаметазоном включены в эти комбинации для пациентов с MM, получавших ранее леналидомид и бортезомиб.

В исследовании фазы II (NCT02718833) оценивалась эффективность 4-компонентной схемы, содержащей элтузумаб в сочетании с помалидомидом, бортезомибом и дексаметазоном у пациентов

с PRMM. Медиана возраста 64 (диапазон 40-80 лет), медиана числа линий предшествующей терапии 3 (диапазон 1-9); 25% больных имели высокий риск (FISH). Все больные ранее получали леналидомид и PI (бортезомиб – 96%, карфилзомиб – 29%) и были рефрактерны к последней линии терапии. Другая предшествующая терапия включала: АутоТГСК (48%), помалидомид (33%), даратумумаб (25%) и изатуксимаб (4%). Результаты были опубликованы в 2019 году [68]. При медиане наблюдения 18,8 месяца у 46 пациентов, медиана PFS составила 9,8 месяца, а ЧОО – 61%. Установлено, что ЧОО среди пациентов, ранее получавших помалидомид, 43%, карфилзомиб – 46%, анти-CD38 моноклональные антитела – 46%. Но обращало на себя внимание, что у больных с одной линией предшествующей терапии (первый рецидив) ЧОО была выше и составила 74%, а медиана PFS не была достигнута; 18-месячная PFS составила 68%. Неблагоприятные события ≥ 3 ст. включали нейтропению (29%), тромбоцитопению (15%), легочную инфекцию (27%) и гипофосфатемию (15%).

Таким образом, результаты лечения пациентов с 1 предшествующей линией терапии и рефрактерным заболеванием 4-компонентной схемой элутузумаб-PVD выгодно отличается от таковой в аналогичной подгруппе PVD в исследовании OPTIMISM.

В другом исследовании Ib/II исследована безопасность и эффективность 4-компонентной схемы даратумумаб+KPd (D-KPd) в сравнении с триплетом KPd [69]. В группу D-KPd были включены 34 пациента с первым рецидивом (81% рефрактерны к леналидомиду, у 68% выявлен высокий цитогенетический риск). Медиана числа циклов терапии D-KPd составила 12,5 (диапазон 2-33) и 95% испытуемых завершили 4 цикла. По результатам промежуточного анализа, после 4 циклов ($n = 22$) 86% достигли ≥ 40 и 46% ≥ 10 . В целом среди больных, получавших 4-компонентную терапию, ≥ 40 составил 86%, 55% ≥ 10 , 45% \geq строгий 10 и у 55% достигнут МОБ-негативной статус ($n = 22$). Наиболее распространенными гематологическими неблагоприятными событиями 3-4 степени были нейтропения (64%), лимфопения (36%) и фебрильная нейтропения (18%). Среди негематологических событий 3-4 степени следует выделить усталость (27%), респираторные инфекции (23%), диарею (14%) и бессонницу (14%). По сравнению с когортой KPd (67 пациентов с аналогичными базовыми характеристиками) наблюдалось улучшение эффективности, о чем свидетельствует увеличение количества ≥ 10 в конце 4 циклов (с 7% до 46%), а также ЧОО (с 20% до 55%). Интересно, что наличие хромосомных нарушений высокого риска не повлияло на результативность лечения. При 20-месячном наблюдении mPFS не была достигнута в когорте D-KPd, а 12-месячная составила 84% против 63% для KPd. Учитывая крайне неблагоприятную группу больных, режим

даратумумаб+KPd представляется весьма перспективным.

В настоящее время позиционируются еще 2 новых подхода к лечению тяжело предлеченных больных MM – биспецифические антитела (BiTEs) и терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клеточная терапия). Текущие клинические испытания оценивают безопасность и эффективность этих методов либо в сравнении, либо в сочетании со стандартными антимиеломными препаратами у пациентов с рецидивами MM [6].

Учитывая центральную роль помалидомида в терапии MM, комбинации на основе помалидомида включены в состав текущих испытаний.

Исследование фазы Ib (NCT04108195) оценивает два биспецифических антитела в комбинациях, которые включают даратумумаб и помалидомид. Пациенты с PRMM рандомизированы для получения подкожного даратумумаба в сочетании теклистамабом (BiTE, который связывает как антиген созревания В-лимфоцитов (BCMA), так и рецепторы CD3) или подкожно даратумумаб + талкветамаб (GPRC5D \times CD3 BiTE) или подкожно даратумумаб+талкветамаб + помалидомид или теклистамаб+помалидомидом+даратумумаб [13].

Комбинация помалидомид-даратумумаб оценивается также в сочетании с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами. Клиническое исследование фазы I/II (KarMMa-7) оценивает безопасность и эффективность Т-клеточного идекабтагена виклейсела (ide-cel) (препарата на основе CAR-T-клеток). В одной из групп больных исследуется ide-cel с даратумумабом у пациентов с PRMM, а в рандомизированном исследовании фазы III (KarMMa-3) с помалидомидом+низкими дозами дексаметазона в сравнении с дуплетом помалидомид+бортезомиб. Участники исследования ранее получили 2-4 линии предшествующей терапии, включающей даратумумаб, IMiD и PI (NCT03651128) [13]. Ждем результатов.

Заключение

Множественная миелома до сих пор остается неизлечимым заболеванием. В течение нескольких десятилетий медиана выживаемости пациентов, у которых недавно была диагностирована множественная миелома, не превышала 3 лет. С тех пор были достигнуты значительные терапевтические достижения, существенно увеличилась выживаемость больных, процент пациентов, которые живут более 5 лет, достиг 50%. В клиническую практику внедрены новые лекарственные препараты, существенно отличающиеся по механизму действия от цитостатических средств. К новым лекарственным препаратам относится помалидомид, которому и посвящен данный обзор литературы.

Помалидомид — третий препарат из группы иммуномодулирующих средств с более выраженной

противоопухолевой активностью по сравнению со своими предшественниками. Представленный обзор посвящен вопросам терапевтической эффективности, безопасности и особенностям практического применения помалидомида при рецидивирующих/рефрактерных формах множественной миеломы.

Помалидомид-дексаметазон (Pd) считается стандартом при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Рекомендуемая стартовая доза помалидомида составляет 4 мг в день в 1–21-й дни каждые 28 дней (28-дневный цикл). Дексаметазон назначается по 40 мг, а пациентам >75 лет – 20 мг, дни 1, 8, 15, 22-й. Между тем, важным с практической точки зрения являются данные, подтверждающие равнозначную эффективность 2 дозовых режимов помалидомида – 2 мг и 4 мг в комбинации с низкими дозами дексаметазона у больных РРММ, в том числе с двойной рефрактерностью.

Однако время дуплета PD проходит, что подтверждено исследованиями последних лет, убедительно продемонстрировавшими преимущество триплетов, основанных на Pd. То есть комбинация помалидомида с низкими дозами дексаметазона стала базовой схемой для 3-компонентных режимов терапии, эффективность и безопасность которых продемонстрирована результатами крупных многоцентровых рандомизированных исследований. Безусловно, комбинации помалидомида с ингибиторами протеасомы, моноклональными антителами получают распространение в клинической практике. При лечении пациентов с рецидивами/рефрактерностью к предшествующей терапии прекрасно зарекомендовали себя несколько тройных комбинации на основе Pd: PVd, KPd, Dara-PD, Isa-Pd, Elo-Pd.

Проводятся исследования по оценке эффективности Pd в сочетании с белантамабом мафодотином,

селинексором. Ожидаются окончательные результаты нескольких клинических испытаний эффективности 4-компонентных режимов терапии на основе Pd (элотузумаб+PVd, даратумумаб+KPd). Весьма перспективными представляются комбинации Pd с биспецифическими антителами (BiTEs) и Т-клетками с химерными антигенными рецепторами.

Помалидомид обладает управляемой и хорошо понятной токсичностью, является пероральным агентом и не требует коррекции дозы при нарушении функции почек. Он эффективен при высоком цитогенетическом риске. При использовании помалидомида обязательной является профилактика тромбоэмболических осложнений. Для профилактики тромбозов больным с учетом факторов риска назначают низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или его эквивалент 40 мг/сут) или аспирин (100–325 мг/сут), или варфарин в терапевтических дозах с достижением целевого МНО 2,0–3,0.

Безусловно, и в обозримом будущем помалидомид останется одним из центральных игроков при РРММ. Не вызывает сомнений тот факт, что результаты проспективных исследований по комбинированным режимам терапии на основе помалидомида изменят алгоритм принятия решений для пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ, причем и для пациентов с первым рецидивом и продвинутыми стадиями болезни и высоким цитогенетическим риском. По мере того, как терапевтический подход к ММ становится все более целенаправленным и адаптированным к характеристикам пациентов и заболевания, мы ожидаем, что различные комбинации на основе Pd останутся оптимальными вариантами для пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК, 2016. – 504 с.
2. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 2516–2520.
3. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – P. 149–157.
4. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III Клиническая Онкогематология. – 2014. – №2. – С. 137-174.
5. Leich E., Weissbach S., Klein H.U. et al. Multiple myeloma is affected by multiple and heterogeneous somatic mutations in adhesion- and receptor tyrosine kinase signaling molecules. // *Blood Cancer J*. – 2013. – Vol. 3. – P. e102.
6. Бессмельцев С.С. Множественной миеломы: диагностика и терапия. (Часть 2) // *Вестник гематологии*. – 2022. – №3. – С.
7. 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.
8. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. – *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Dimopoulos M.A., Leleu X., Palumbo A. et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and

- refractory multiple myeloma.// *Leukemia*. – Vol. 2014, N 28. – P. 1573–1585.
13. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/ relapsed multiple myeloma// *Ther Adv Hematol*. – 2022. - Vol. 13. – P. 1–17.
 14. Lacy M.Q., McCurdy A.R. Pomalidomide.//*Blood*. – 2013. – Vol. – 122. – P. 2305–2309.
 15. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T., et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – P. 2326–2335.
 16. Бессмельцев С.С. Эффективность и переносимость помалидомида у больных с рецидивирующими/рефрактерными формами множественной миеломы// *Вестник гематологии*. - 2017. - №4. - С. 4-25.
 17. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/ relapsed multiple myeloma// *Ther Adv Hematol*. – 2022. - Vol. 13. – P. 1–17.
 18. Reddy N., Hernandez-Illizaliturri F.J., Deeb G. et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo.// *Br J Haematol*. – 2008. – Vol. 140. – P. 36–45.
 19. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma.// *Blood* 2001. – Vol. 98. – P. 210–216.
 20. Lu L., Payvandi F., Wu L. et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions.// *Microvasc Res*. – 2009. – Vol. 77. – P. 78–86.
 21. Escoubet-Lozach L., Lin I. L., Jensen-Pergakes K. et. al. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69. – P. 7347–7356.
 22. Rychak E., Mendy D., Miller K. et al. Overcoming resistance: these of pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in desensitizing lenalidomide (Len)-resistant multiple myeloma (MM) cells. // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – Vol. s1. – P. s126. [Abstract P-328].
 23. Anderson G, Gries M, Kurihara N, et al. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1.//*Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 3098–3105.
 24. Schey S.A., Fields P, Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma.// *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22. – P. 3269–3276.
 25. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM).// *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1934–1939.
 26. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib.// *Blood*. – 2013. – Vol. 121. – P. 1961–1967.
 27. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study.// *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – P. 1826–1832.
 28. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease// *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 2970–2975.
 29. Sehgal K., Das R., Zhang L. et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets.// *Blood*. – 2015. – Vol. 125> - P. 4042–4052.
 30. San-Miguel J.F., Weisel K. C., Moreau Ph. et al. MM-003: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). // 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31 (Suppl.), Abstr. 8510).
 31. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть1)//*Вестник гематологии*. – 2022. – Т. XVIII, №2. – С. 4-26.
 32. 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, N24. – P. 2955–2962.
 33. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study.// *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – P. 1826-1832.
 34. Usmani S.Z., Stratton K., Hansen E. et al. Final results of phase II study of pomalidomide (Pom) in GEP-defined high risk relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM).// *Blood*. – 2013. Vol. 122, Abstr 3191.
 35. Leleu X., Karlin N., Marco M. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma with del(17p) and/or translocation t(4;14)// *Blood*. – 2013. – Vol. 122, Abstr. 689.
 36. Weisel K., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Analysis of Patients from the Phase 3b Stratus Trial (MM-010).// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2014. – Vol. 124, N21: Abstr. 4755.
 37. Sonneveld P., Weisel K., van de Donk N. et al. MM-013 phase 2 multicenter study of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment// *haematologica*. – 2017. – Vol. 102, s1. – P. 113 (Abstr. P343).
 38. Short K. D., Rajkumar S. V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25, N6. – P. 906–908.
 39. Badros A., Hyjek E., Ma N. et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/ refractory multiple myeloma. // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1189–1197
 40. Baz R. C., Martin T. G., Lin H. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N21. – P. 2561–2568.
 41. Paludo J., Mikhael J.R., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma.// *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1198–1204.
 42. Lacy M. Q. M.Q., LaPlant B.R., Laumann K. M. et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVD) for patients with relapsed lenalidomide refractory multiple myeloma// *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 304.

43. Richardson PG, 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.
44. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 32, N3. – P. 309-322.
45. С.В. Семочкин С.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Капланов К.Д. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования.* - 2019. - Т.12, №1. - С. 21-31.
46. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 2284–2290.
47. Bringhen S, Mina R, Cafo AM, et al. Once- weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. // *Leukemia.* – 2018. – Vol. 32. – P. 1803– 1807.
48. 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.
49. Jakubowiak A.J., Rosenbaum C.A., Stephens L. et al. Final results of phase 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPD) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multi-center MMRC study. // *haematologica.* – 2017. – Vol. 102, s1. – P. 271 (Abstr. P680).
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 801–812.
55. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125. – P. 2991–3000.
56. Facon T, Lonial S, Weiss BM, et al. Daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) patients with ≥ 2 prior lines of therapy: updated analysis of MMY1001. // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, Suppl 1). - Abstract 1824.
57. Fotiou D., Kostopoulos I., Krevvata M. et al. Evaluation of efficacy and immune modulation associated with the addition of IMiDs to daratumumab backbone in patients refractory to both drug classes. // *Blood.* – 2021. – Vol. 138. – P. 1668.
58. Mikhael J, Richardson P, Usmani SZ, et al. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/ dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2019. – Vol. 134. – P. 123–133.
59. 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. – P. 2096–2107.
60. Richardson P, Perrot A, San Miguel JF, et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) versus Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39. – P. 8017.
61. 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.
62. Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Leuk Res.* – 2021. – Vol. 104. – P. 106576.
63. Schjesvold FH, Richardson PG, Facon T, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/ refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106. – P. 1182–1187.
64. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 562–572.
65. 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.
66. Trudel S., Davis R., Lewis N.M. et al. DREAMM-8: A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) Vs Pomalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone (Pvd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, Supplement 1. – P. 4.
67. White D., Chen C., Baljevic M. et al. Oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone (XPd) at recommended phase 2 dose in relapsed refractory multiple myeloma (MM). // *J Clin Oncol.* - 2021. – Vol. 39. – P. 8018.
68. Yee A, Laubach J, Campagnaro E, et al. A phase II study of elotuzumab in combination with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2019. – Vol. 143. – P. 3169.
69. Jasielc J, Zonder J, Derman A, et al. Daratumumab (DARA) plus carfilzomib, pomalidomide, dexamethasone (KpD) in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM): a multi-center MMRC study. // *Blood.* – 2020. – Vol. 136. – P. 50.

Кобильанская В.А., Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Тарковская Л.Р., Бессмельцев С.С.

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

**ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ
ЗНАЧИМОГО ПНГ – КЛОНА**

Резюме

Апластическая анемия (АА) – тяжелое заболевание системы крови, этиология которого в 70% – 80% случаев неизвестна. В основе патогенеза лежит повреждение стволовой клетки с замещением кроветворной ткани жировой тканью, с последующим развитием панцитопении в периферической крови. Одним из основных клинических симптомов заболевания является кровоточивость. Сама по себе группа больных с АА неоднородна не только по тяжести течения, но и по особенностям патогенеза заболевания. Так, более чем у половины больных данной группы при использовании современных

методов диагностики может выявляться АА, ассоциированная с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (АА/ПНГ) – фенотипом клеток, для которого характерны нарушения в системе свертывания, способствующие повышенному тромбообразованию. В связи с этим, исследование особенностей изменений в системе гемостаза представляет значительный интерес. Целью настоящего исследования являлась оценка показателей системы гемостаза у пациентов с АА без ПНГ – клон, или имеющих минимальный клон (до 2%) с показателями пациентов, имеющих значимый ПНГ клон (более 25%) и группой с ПНГ – клоном > 90%.

Kobilyanskaya V.A., Shilova E.R., Morozova T.V., Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

**DYNAMICS OF HYPERCOAGULABLE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN
PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA IN THE PRESENCE OF A CLINICALLY SIGNIFICANT
PNH CLONE**

Abstract

Aplastic anemia (AA) is a serious disease of the blood system, the etiology of which is unknown in 70% - 80% of cases. The main clinical symptom of the disease is bleeding. By itself, the group of patients with AA is heterogeneous not only in terms of the severity of the course, but also in terms of the pathogenesis of the disease. Thus, more than half of the patients in this group, using modern methods of diagnostics, can detect AA associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA/PNH) a cell phenotype

characterized by disturbances in the coagulation system that contribute to increased thrombus formation, expressed in severe forms of the disease. In this regard, the study of the features of changes in the hemostasis system, both coagulation and platelet level, is of interest. The aim of this study was to compare the parameters of the hemostasis system in patients with AA without PNH-clone, or having a minimal clone (up to 2%) with those of patients with a significant PNH clone (more than 25%) and in the group with PNH-clone > 90.

Введение. Апластическая анемия (АА) – тяжелое заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией в периферической крови и гипоклеточным (вплоть до полной аплазии) костным мозгом с замещением децельной кроветворной ткани жировой тканью. Первое описание заболевания, сделанное П. Эрлихом (P.Ehrlich), относится к 1888 г. Этиологический фактор более чем в половине случаев неизвестен (идиопатические формы), а в остальных – возникновение АА связывают с различными химическими, физическими факторами, инфекциями (постгепатитные АА, формы, ассоциированные с цитомегаловирусной, парвовирусной инфекцией и др.) [1]. Согласно современным представлениям, основанным на многочисленных электронно-микроскопических, иммунологических и культуральных

методах исследования, основным патогенетическим механизмом развития аплазии кроветворения при АА является иммуноопосредованное повреждение кроветворной стволовой клетки. Одновременно не исключаются функциональный дефект стволовых кроветворных клеток и патология кроветворного микроокружения [1,3,9]. В результате этого развивается панцитопения, одним из основных проявлений которой является геморрагический синдром. Заболевание встречается в большинстве регионов Европы и Америки с частотой 2-3 случая в год на 1 млн. населения. Отмечается два пика заболеваемости: в возрасте от 10 до 25 лет и у лиц старше 60 лет без существенных различий по полу. Выраженный геморрагический синдром у больных АА связывают с тромбоцитопенией, снижением активности некото-

рых факторов свертывания крови, отсутствием ретракции кровяного сгустка [1]. Вместе с тем, у пациентов, находящихся в периоде частичной или полной ремиссии, отмечаются некоторые особенности при исследовании системы гемостаза, которые не так широко описаны в научной литературе, как геморрагические проявления. Согласно современным представлениям, более чем у половины больных АА может быть выявлен ПНГ-клон [3,10]. Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ) – это редкое, жизнеугрожающее, прогрессирующее, инвалидизирующее заболевание, характерным проявлением которого является неконтролируемая активация системы комплемента, в результате чего усиливается внутрисосудистый гемолиз, приводящий к высвобождению свободного гемоглобина. Термином ПНГ-клон называют клоны клеток со своеобразным нарушением структуры мембраны – сниженной экспрессией или отсутствием на поверхности клеток белковых структур, обеспечивающих защиту собственных клеток от деструктивного воздействия активированного комплемента. У страдающих ПНГ данный дефект является самостоятельной патологией, и размер клона колеблется в широких пределах. Наряду с самостоятельным заболеванием ПНГ-клон встречается почти у 70% больных АА [2,4,8]. Исследованиями последних лет показано, что для ПНГ характерно выраженное протромботическое состояние, которое имеет сложный патофизиологический механизм и клинически проявляется как венозными, так и артериальными тромбозами различной локализации. Обусловленный ПНГ хронический гемолиз значительно увеличивает риск тромботических событий, которые наблюдаются у 29%–44% больных, являясь причиной летального исхода в 40%–67% случаев тяжелого течения ПНГ. Существенно, что первый эпизод тромбоза может стать фатальным, увеличивая при этом риск летального исхода в 5–10 раз [3].

Цель работы. Оценить динамику изменений в системе гемостаза у пациентов с апластической анемией при выявлении клинически значимого ПНГ-клона.

Материалы и методы. Исследование показате-

лей системы гемостаза было проведено у 21 пациента. Выделено 2 группы (I и II): в первую вошли 8 пациентов с АА в стадии полной ремиссии с клинически незначимым ПНГ-клоном (менее 10% общей популяции клеток крови), во вторую – 8 пациентов со значительным (от 25% до 50%) клоном. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и степени тяжести АА. Группой сравнения (III) служили 5 больных с первичным диагнозом ПНГ, аналогичные по возрасту и имевшие лабораторные и клинические проявления внутрисосудистого гемолиза с повышением уровня ЛДГ и билирубина, периодическим потемнением мочи и снижением уровня гемоглобина. У всех пациентов, вошедших в исследование, геморрагических проявлений на момент обследования не отмечалось и уровень тромбоцитов колебался от 90 до 190x10⁹/л. Все три группы сравнивались между собой и с группой из 20 практически здоровых доноров. Для оценки системы гемостаза использовались следующие скрининговые показатели: активированное парциальное тромбoplastинное время (индекс АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена (Фг), активность фактора VIII. Также оценивалась антикоагулянтная система: анти-тромбин III (АТ III) и протеин С (РС). Исследование агрегационной функции тромбоцитов с различными агрегирующими агентами проводили на агрегометрах AP-2110 (СОЛАР) и AT-02 (НПФ «МЕДТЕХ»). Измерялась максимальная амплитуда (МА) агрегации кровяных пластинок с использованием раствора АДФ в конечной концентрации 5 мкМ, коллагена в концентрации 2 мкг/мл и ристомицина в концентрации 1,2 мг/мл. Для статистической обработки использовали программу STATISTICA 6.1.

Результаты. При сравнении показателей I и II группы больных с группой здоровых лиц, а также между собой и с III группой достоверных различий в показателях скрининговых тестов не выявлено. Как видно из таблицы 1, достоверное (p<0,05) изменение АПТВ по сравнению с группой здоровых лиц было выявлено лишь в группе III, что свидетельствует о гиперкоагуляции в данной группе больных.

Таблица 1

Показатели скрининговых тестов системы гемостаза у пациентов с апластической анемией

Обследованные группы	N	Показатели Медиана (Q1-Q2)		
		Индекс АПТВ,	Протромбин, %	Фибриноген, г/л
Здоровые лица	36	1,02 (0,98-1,07)	93,4 (91,0-105,4)	2,73 (2,34-3,15)
I группа больных (АА)	8	0,98 (0,9-1,2)	98,5 (89,5-110,0)	2,83 (2,83-3,3)
II группа больных (АА + ПНГ-клон)	8	0,95 (0,88-1,0)	94,5 (89,5-109,5)	2,35 (1,93-3,3)
III группа больных (ПНГ)	5	0,81* (0,88-0,8)	91,0* (89,0-99,0)	2,8 (2,3-3,0)

* – различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц

У пациентов I группы, отмечалось значимое повышение активности фактора VIII (таблица 2), что, как известно, является признаком гиперкоагуляции (160,5%; $p < 0,001$). Активность антитромбина оставалась в норме, а активность РС была существенно выше относительно нормальных значений (108,5%; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о компенсаторной функции системы гемостаза. Во II группе больных активность фактора VIII была выше, а уровень антитромбина значимо ниже по сравнению с пациентами I группы ($p < 0,001$), что указывает на растущую гиперкоагуляцию на фоне появления

ПНГ-клона. Активность РС в данной группе больных была ниже не только нормальных значений, но и по сравнению с активностью РС у больных первой группы (83,5%, $< 0,001$).

В третьей группе пациентов с ПНГ значимо было увеличение активности фактора VIII по сравнению с группой здоровых лиц. Между собой по активности фактора VIII, группы больных I, II и III групп достоверно не различались, хотя наблюдалась тенденция роста активности этого фактора при появлении ПНГ-клона (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые показатели активности факторов свертывания и антикоагулянтов у пациентов с АА

Обследованные группы	N	Активность факторов свертывания крови и антикоагулянтов Медиана (Q1-Q2)		
		Активность ф. VIII, %	Активность АТ III, %	Активность РС, %
Здоровые лица	20	132 (99-157)	89 (85-92)	96,95 (80,1-105,9)
I группа больных (АА)	8	160,5 (136,5-171)*	99 (90,5-106)	108,5 (102-119,5)*
II группа больных (АА + ПНГ-клон)	8	188 (148,5-190,5)*	86 (80,5-90) #	83,5 (80-91,5)*,#
III группа больных (ПНГ)	5	209 (204-212)*	92 (92-100)	90 (87-100)

* – различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц

– различия достоверны по сравнению с группой АА

Представлял также интерес изучение агрегационной функции тромбоцитов при исследовании данных групп больных. Индивидуальный анализ,

индуцированной агрегации тромбоцитов, представлен в таблице 3.

Таблица 3

Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с АА, максимальная амплитуда (МА), %

Индукторы агрегации	АДФ5 мкМ	Коллаген 2 мкг/мл	Ристомицин 1,2 мг/мл
Нормальные колебания	33-65	38-73	51-95
Пациенты I группы			
1.	28,2	35,8	49,8
2.	32,4	37,8	50,6
3.	30,8	37,2	50,1
4.	31,9	36,3	48,2
5.	67,4*	75,6*	94,5
Пациенты II группы			
1.	31,4	37,3	48,7
2.	35,1	36,9	51,6
3.	34,8	38,5	50,9
4.	33,9	37,1	52,3
5.	68,7*	76,9*	92,6

Пациенты III группы			
1.	64,4	56,6	57,4
2.	57,4	52,0	53,4
3.	48,3	47,4	65,8
4.	72,2*#	76,6*#	91,1
5.	70,1*#	77,4*#	92,8

* - повышение агрегации тромбоцитов (МА) по сравнению с нормой

- повышение агрегации тромбоцитов (МА) в III группе по сравнению с группой I

Как видно из этой таблицы, у 4 пациентов I и II группы (всего 8 больных) наблюдалось снижение агрегации тромбоцитов при исследовании с АДФ и коллагеном. Но, в то же время, по 1 больному из каждой группы имели явно повышенную агрегацию тромбоцитов по сравнению с группой здоровых лиц. В III группе у 2 из 5 пациентов также агрегация тромбоцитов с АДФ и коллагеном была увеличена. При сравнении полученных данных в III и I группе выявлено увеличение количества больных с повышенными показателями, одновременно возросло значение максимальной амплитуды агрегации кровяных пластинок. При этом обращало на себя внимание, что значение МА увеличивалось по мере роста ПНГ-клона.

Обсуждение. Со времени первого описания Паулем Эрлихом апластической анемии прошло более 100 лет, но и сегодня это заболевание остается в центре внимания гематологов и врачей смежных специальностей. Известно, что основой патогенеза АА в большинстве случаев является иммунологически опосредованное угнетение гемопоэза. При этом, согласно современным представлениям, более чем у половины больных АА выявляется ПНГ-клон, что оказывает значительное влияние на течение болезни [3,11,12]. Выраженный геморрагический синдром у больных АА связывают с тромбоцитопенией, снижением активности некоторых факторов свертывания крови, отсутствием ретракции кровяного сгустка. Данные показатели приходили к нормальным значениям после адекватной терапии [2,9,11,13]. Вместе с тем, у пациентов, находящихся в периоде частичной или полной ремиссии, наблюдались некоторые особенности при исследовании системы гемостаза, которые, не так широко описаны в научной литературе, как геморрагические проявления [5,6,7,9].

Нами было проведено сравнение некоторых показателей системы гемостаза у пациентов с АА без ПНГ-клона, или имеющих минимальный клон (менее 10%) с показателями пациентов, имеющих клинически значимый ПНГ-клон (более 25%) и группой пациентов с ПНГ-клоном > 90%. На фоне нормальных показателей скрининговых тестов у пациентов с АА отмечалось значимое повышение активности фактора VIII, что, как известно, является признаком гиперкоагуляции. Активность антитромбина оставалась в норме, а уровень протеина С был достоверно

но выше нормальных значений, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о компенсаторной функции антикоагулянтной системы гемостаза. В группе больных АА+ПНГ - клон активность фактора VIII была достоверно выше, а уровень антитромбина значимо ниже по сравнению с пациентами с АА, что указывает на гиперкоагуляцию на фоне появления ПНГ-клона. Активность РС в данной группе была ниже не только нормальных значений, но и по сравнению с первой группой больных. В группе больных с ПНГ также наблюдалось значимое увеличение активности фактора VIII. По мере увеличения ПНГ-клона при исследовании тромбоцитов значение МА увеличивалось, хотя ни у одного больного АА тромбоцитических осложнений не зарегистрировано. Тем не менее, в отношении таких больных, по-видимому, должна быть настороженность в плане риска тромбоцитических событий при становлении ремиссии с повышением уровня тромбоцитов и при наличии дополнительных тромбогенных факторов риска.

Заключение

У больных АА с выявленным ПНГ – клоном наблюдалось повышение активности фактора VIII, снижение уровня антитромбина и протеина С, что является маркерами гиперкоагуляционного состояния. Тромбоциты также вносят свой вклад в активацию системы гемостаза. Немногочисленность исследованной группы не позволяет провести достоверный статистический анализ, но полученные данные отражают характерные изменения, ассоциированные с наличием ПНГ-клона, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Выявленные особенности системы гемостаза при АА и сопутствующем ей ПНГ - клоном открывают новые возможности предупреждения развития опасных для жизни тромбоцитических событий у больных, что будет способствовать снижению летальности и повышению качества их жизни.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы
Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы
Окончательное одобрение рукописи: Бессмельцев С.С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия - СПб.: Наука: KN – 1995. – 232 с.
2. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. – Новосибирск: Наука – 2008. - №1. – 236 с.
3. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобуринемии. // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. - № 1. – С. 18-26.
4. Kilick S. B., Bown N. Cavenagh J. et al. Cuidelines for the diagnosis and management adult aplastic anaemia // J. Haematology. - 2016 – Vol. 172, N 2 – P. 187-207.
5. Кобилянская В.А., Бессмельцев С.С., Морозова Т.В., Шилова Е.Р. Изменение некоторых показателей в системе гемостаза у пациентов с апластической анемией в стадии ремиссии. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. XIII, №3. – С. 41-42.
6. Морозова Т.В., Кобилянская В.А., Шилова Е.Р., Гельцер И.В. Исследование функциональной активности тромбоцитов у больных апластической анемией. //Вестник гематологии - 2017. – Т.XIII, №3. – С. 52.
7. Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Кобилянская В.А. Особенности изменений в тромбоцитарном звене гемостаза у больных апластической анемией // Вестник гематологии - 2018. – Т. XIV, №1. – С. 47-48.
8. Шилова Е.Р. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия вчера и сегодня – проблемы и решения. //Вестник гематологии – 2021. – Т.XVII, №1. – С. 73-77.
9. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology and middle-income countries //Ann. N Y Acad. Sci. – 2019 – Vol. 1450, N 1. – P.15-31.
10. Contejean A., Resche – Rigon M., Jerom Tamburini J. et al. Aplastic anemia in elderly: a nationwide survey on the French Reference Centre for Aplastic Anemia // Haematologica. – 2019. – Vol. 104, N 2. – P. 256-262.
11. Gaspar B.L., Sharma P., Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations // Hematology. – 2015. – Vol. 20. - P. 18-25.
12. Tichelli A., Rovo A., Marsh J. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. Chapter 12 – Treatment of Elderly Patients with Aplastic Anemia. – 2017. – P. 141-151.
13. Федорова З.Д., Котовщикова М.А., Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Кацадзе Ю.Л., Попова Т.И. Система гемостаза у больных гипопластической анемией в процессе лечения антилимфоцитарным глобулином// Гематол. и трансфузиол. -1987. - №4. - С.7-11.

Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Капустин С.И., Бессмельцев С.С.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА, РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЕГО КОРРЕКЦИИ (Обзор литературы)

Резюме

В работе рассматривается роль процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма в патогенезе некоторых заболеваний. Важным аспектом является использование возможностей медикаментозного управления окислительно-восстановительным балансом организма. Актуальность данного направления научных исследований обусловлена внедрением в клиническую

практику ряда препаратов с антиоксидантным механизмом действия. Расширение спектра показаний для назначения эффективных антиоксидантных средств содействует улучшению качества медицинской помощи больным, как в процессе лечения, так и на стадии профилактики заболеваемости.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантная защита, патогенез, антиоксидантная терапия.

Rybakova L.P., Aleksanian L.R., Kapustin S.I., Bessmeltsev S.S.

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

HUMAN OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM, ROLE IN THE PATHOLOGICAL PROCESS AND ITS CORRECTION

Abstract

The paper considers the role of free radical oxidation and human antioxidant defense in the pathogenesis of certain diseases. An important aspect is the use of the possibilities of drug management of the redox balance of the body. The relevance of this area of scientific research is due to the introduction into clinical practice

of antioxidant drugs. The expansion of the spectrum of indications for prescribing effective antioxidants contributes to improving the quality of medical care for patients, both during treatment and at the stage of disease prevention.

Key words: oxidative stress, antioxidant defense, pathogenesis, antioxidant therapy.

Жизнедеятельность организма, подверженного различным влияниям окружающей среды, невозможна без развитой многоступенчатой системы регуляции и координации адаптационных функций, осуществляемых специальными веществами – биорегуляторами. Среди биорегуляторов, способных повышать защитно-приспособительные возможности организма, важное место занимают вещества окислительной и антиоксидантной природы [1, 2, 3]. В нормальных физиологических условиях между ними существует баланс. При действии на организм человека различных неблагоприятных факторов химической и физической природы, биологических и социальных стрессов чрезмерно усиливаются процессы свободнорадикального окисления, которые оказывают отрицательное воздействие на организм, чему способны противостоять антиоксиданты [4, 5].

Термин «радикал» (от латинского *radix* – корень) впервые предложил Антуан Лавуазье, французский ученый XVIII в., получив химически активные вещества, которые не удавалось выделить в свободном виде из-за их высокой реакционной способности и неустойчивости. Свободные радикалы удалось выделить только в 1900 г. ученым-химиком из США Мозесом Гомбергом. Значимость этих высокоактивных

компонентов в биологии была обнаружена позднее при изучении окислительных процессов в тканях животных биохимиком Михаэлисом в США. Дальнейшее изучение химии радикалов связано с созданием ядерного оружия, так как возникла острая необходимость изучения биологических эффектов ядерного оружия и разработки средств радиационной защиты. Лучевая болезнь является следствием действия свободных радикалов [6].

В дальнейшем было показано, что химически активные радикалы вступают во взаимодействие с жировыми и белковыми молекулами клеточных мембран с последующей деструкцией клеток и тканей. Повреждение макромолекул и клеток под действием свободных радикалов получило название оксидантного или окислительного стресса.

Активные формы кислорода (АФК) являются первыми радикалами, которые появляются при свободно-радикальном окислении. Наиболее распространенные АФК – супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород, перекись водорода и др., что показано в таблице 1. Самый распространенный свободнорадикальный процесс в биологических материалах — это перекисное окисление липидов и белков [1, 7].

Активированные кислородные метаболиты в организме, их биологическое действие (по Н.К. Зенкову с соавт.)

АФК	Биологическое действие	Ингибиторы
O ₂ ⁻ (супероксид анион)	Усиление пролиферации лимфоцитов; индукция перекисного окисления липидов (ПОЛ); высвобождение железа из ферритина; разрушение мембран эритроцитов, образование HO ₂ •, H ₂ O ₂ , HO• и O ₂ 1; восстановление цитохрома C; внутриклеточная регуляция; вазомоторное действие	Mn-SOD; CuZn-SOD; убихинон; аскорбиновая кислота; церулоплазмин; тирозин; NO- (оксид азота)
HO ₂ (гидроперекисный радикал)	Индукцирует ПОЛ; переходит в H ₂ O ₂ (при взаимодействии с органическими молекулами) и в O ₂ 1; цитотоксическое действие	Аскорбиновая кислота; мочевая кислота; селен; убихинон; α-токоферол
H ₂ O ₂ (перекись водорода)	Цитотоксичность; сосудосуживающее действие; образование OH в реакции типа Фентоновской; ингибирование пролиферации лимфоцитов	Внутриклеточные каталаза и глутатионпероксидаза; церулоплазмин
HO - (гидроксил-радикал)	Разрывает СН-связи, вызывает повреждение нуклеиновых кислот и белков; индуцирует процессы ПОЛ; обладает сильным цитотоксическим, мутагенным и канцерогенным действием	Мелатонин; основания ДНК; мочевая кислота; тиомочевина; бензоат; диметилсульфоксид; одно- и многоатомные спирты
O ₂ ¹ (синглетный кислород)	Индукцирует процессы ПОЛ; цитотоксическое и мутагенное действие	Аскорбат; глутатион; гистидин; каротиноиды; мочевая кислота; α-токоферол; билирубин
ОСl- ОВr- Оl- (галогенизированные формы радикалов O ₂)	Способны индуцировать и ингибировать ПОЛ; инактивируют ингибиторы протеаз; мобилизация Zn из металлопротеинов; цитотоксическое действие	Церулоплазмин; мочевая кислота; альбумин; аминокислоты: аланин, серин, валин, глицин

Согласно предложенной Ю.А. Владимировым классификации большинство кислородсодержащих метаболитов, которые образуются в организме человека, можно разделить на природные: первичные, то есть генерируемые ферментативными системами; вторичные, образуемые в результате действия первичных активных метаболитов, и третичные (радикалы биооксидантов), а также чужеродные оксиданты, образование которых связано с действием факторов внешней среды, в частности радиации [8].

Долгое время оставалось загадкой, каким образом небольшое число короткоживущих АФК вызывают лавинообразный процесс с образованием огромного числа новых радикалов. Выяснение этого вопроса стало одним из выдающихся открытий XX века, авторы которого – советский физико-химик Н.Н. Семенов и английский физико-химик С.Н. Хиншелвуд, удостоенные Нобелевской премии 1956 г.

Ученые впервые объяснили взрывообразный характер свободнорадикального окисления механизмом разветвленной цепной реакции, в результате которого небольшое число первичных свободных радикалов вызывает взрывообразный рост их числа, что и может приводить к гибели клеток различных тканей, причем наиболее чувствительными к воздействию АФК являются клетки с самым интенсивным метаболизмом – в частности клетки крови [6, 9]. Скорость цепного процесса зависит как от количества

образующихся свободных радикалов, так и от количества гибнущих радикалов [2, 10].

В физиологических условиях АФК, продуцируемые в основном фагоцитирующими клетками крови, клетки эпителия (место образования АФК – митохондрии и пероксисомы), обеспечивают защиту организма от патогенов, опухолевых клеток, обладают бактерицидным, активирующим и иммуномодулирующим действием, участвуют в детоксикации ксенобиотиков. Большую роль АФК играют в качестве вторичных мессенджеров, регулирующих протекание метаболических процессов, связанных с фосфорилированием белков, гидролизом фосфолипидов, индукцией Ca²⁺-сигнала, модуляцией факторов транскрипции [2]. В то же время роль АФК может быть и отрицательной – перекись водорода может выступать в качестве метаболического сигнала для внутриклеточных процессов, приводящих к окислению специфических SH-групп протеинкиназ, которые, будучи активированными транслоцируются в ядро, где ингибируют экспрессию групп генов, продукты экспрессии которых ответственны за различные формы защитных реакций клетки [3, 11].

Избыточное образование АФК является губительным для тканей и клеток организма и может способствовать развитию патологического процесса, в связи с чем Б.Н. Тарусовым была выдвинута концепция о «свободнорадикальной патологии», согласно кото-

рой свободнорадикальным реакциям принадлежит важная, а может быть даже и ведущая роль в развитии очень многих болезней [12]. Этот аспект медицинской науки в настоящее время активно обсуждается как в теоретическом, так и прикладном аспекте. До конца нерешенным остается вопрос, является повышенное образование АФК в организме причиной заболевания или его следствием, отражающим усилия в борьбе за жизнь, и как этим процессом управлять в согласии с саморегуляцией организма. Понятно одно, что для нормальной жизнедеятельности организма необходима сбалансированная окислительно-антиокислительная система (ОС-АОС), что требует глубокого изучения, осмысливая совокупные данные как окислительного, так и антиокислительного процесса.

Для оценки окислительной активности используют различные методы исследования. Суммарную пероксидантную активность определяют по реакции окисления бензидина перекисью водорода [4]. Существует еще ряд методов оценки окислительной активности, однако многие из них основаны на использовании реакций с веществами, которые в естественных условиях в организме человека не встречаются. Оксидантную активность также можно оценивать путем введения в изучаемые образцы сильных оксидантов, источников свободных радикалов (СР), после чего определяют их концентрацию в анализируемом растворе спектрофотометрическим или хемилюминесцентным методом [13].

В медицинских исследованиях чаще всего определяют содержание вторичных или третичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), необходимые для процессов обновления фосфолипидов и регуляции проницаемости клеточных мембран [7, 14]. Классическим маркером ПОЛ плазмы крови, эритроцитов и тканей органов-мишеней является уровень вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА). Увеличение концентрации МДА в плазме крови выявлено у пациентов при различных пато-

логиях, в том числе сердечно-сосудистой, нарушении функции почек, при онкологических и онкогематологических заболеваниях, сахарном диабете 2-го типа, дегенеративных болезнях опорно-двигательного аппарата, катаракты, болезни Альцгеймера и др. [11, 15-19]. Уровень МДА высоко коррелирует со степенью кальцификации коронарных артерий [20]. Очевидно, интенсификация процессов свободно-радикального окисления в плазме крови является важным механизмом развития эндогенной интоксикации, приводящей в свою очередь к дисфункции различных клеток, участвующих в генерации и элиминации оксидативных процессов.

Суперактивность АФК в организме человека для нормального его функционирования должна быть уравновешена. Активное изучение этого вопроса началось в середине XX века. В 1961г. биофизиком А.И. Журавлевым в организме животных были обнаружены антиоксиданты – вещества, способные противостоять действию свободных радикалов [21]. В дальнейших исследованиях было показано, что в живом организме токсическому действию АФК противостоит многокомпонентная антиоксидантная система (АОС), представленная высокомолекулярными и низкомолекулярными соединениями, проявляющими специфическую и неспецифическую антиоксидантную активность. АОС обладает механизмами устранения окислительного повреждения, направленными на репарацию, удаление или замещение поврежденных молекул [22].

Специфическая антиоксидантная защита направлена непосредственно на снижение и прямое разрушение АФК в тканях как ферментативным, так и неферментативным путем (табл. 2) [22]. Неспецифическая антиоксидантная защита связана с предотвращением возможности дополнительной генерации свободных радикалов путем устранения пула металлов переменной валентности [23].

Таблица 2

Компоненты антиоксидантной системы организма

Ферментные	Неферментные
Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1) (три изоформы: СОД1 – цитоплазматическая Cu-Zn-зависимая; СОД2 – митохондриальная Mn-зависимая; СОД3 – экстрацеллюлярная) Каталаза (КФ 1.11.1.6) Глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9) – 7 изоформ Глутатионтрансферазы (КФ 2.5.1.18) Глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) Пероксиредоксины – 6 типов Церулоплазмин (КФ 1.16.3.1) Трансферрин Лактоферрин	Витамины А, Е, С, D, К, F Каротиноиды α-липовая кислота Уроновые кислоты Стероиды Флавоноиды Глутатион Аминокислоты Метионин Мочевая кислота Ликопин

Среди ферментативных компонентов АОС важную роль играют супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансфераза,

глутатионредуктаза, церулоплазмин, трансферрин, пероксиредоксины. Действие ферментов-антиоксидантов тесно связаны друг с другом и четко сбалан-

сированы, характеризуются высокой избирательностью действия, направленного против определенных радикалов, специфичностью клеточной и органной локализации [23, 24].

СОД (КФ 1.15.1.1) – семейство металлоферментов, которые являются важным компонентом антиоксидантной защиты – катализируют реакцию дисмутации активного кислорода (супероксидного радикала), переводя в перекись водорода и молекулярный кислород, т.е. действуют непосредственно на СР [25]. У человека известны три изоформы СОД, кодируемые генами: SOD1 (цитоплазматическая Cu-Zn-зависимая СОД1), SOD2 (митохондриальная Mn-зависимая СОД2), SOD3 (внеклеточная СОД3) [26, 27].

СОД1 локализуется в цитоплазме клеток и представляет собой димер, который содержит медь (кофактор активного центра) и цинк (кофактор, стабилизирующий конформацию).

СОД2 обнаруживается в митохондриях, представляет собой тетрамер, содержащий на каждую субъединицу атом Mn в качестве кофактора активного центра [28].

СОД3 – экстрацеллюлярная форма, которая представляет собой тетрамер, содержит медь в активном центре, цинк – как структурный компонент и гепарин, связывающий домен со стороны С-конца. Высокая активность СОД3 наблюдается в тканях кровеносных сосудов, сердце, легких, почках и плаценте. СОД3 – единственный известный внеклеточный фермент, способный нейтрализовать супероксид. Индукция СОД3 регулируется с помощью цитокинов и не зависит от концентрации других оксидантов, играет важную роль в поддержании сосудистого тонуса и патогенеза различных заболеваний [29].

Каталаза (КФ 1.11.1.6) – хромопротеид, состоящий из четырех субъединиц, каждая из которых содержит железопорфириновый комплекс в качестве кофактора, сосредоточена в пероксисомах, микросомах и в меньшей степени в цитозоле, активно воздействует на перекись водорода при содержании ее в высоких концентрациях, играет важную роль в адаптивных процессах клетки в ответ на окислительный стресс [30], обладает умеренной пероксидазной активностью [31].

Глутатионпероксидазы (ГП - КФ 1.11.1.9) – группа ферментов, катализирующих восстановление органических пероксидов с использованием глутатиона в качестве доноров электронов. Селензависимые глутатионпероксидазы, содержащие селеноцистеин, способны восстанавливать пероксид водорода [2]. Существует семь изоформ глутатионпероксидаз, различающихся по структуре и локализации. Они обеспечивают двойную защиту клеток от воздействия СР: обезвреживание продуктов перекисного окисления липидов и утилизацию перекиси водорода, последнее в отличие от действия каталазы происходит при низкой концентрации H₂O₂ [32]. ГП также обеспечивают защиту мембраны клетки от экзогенного по-

вреждения и предотвращают апоптоз. ГП обладают в 1000 раз большим сродством к H₂O₂, поэтому рассматриваются как первостепенные агенты в осуществлении защиты клетки от воздействия H₂O₂. Наряду с этим ГП способна восстанавливать гидроперекиси жирных кислот, перекиси белкового и нуклеиновокислотного происхождения [2].

Глутатионтрансферазы (КФ 2.5.1.18) и глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) – группы ферментов, локализующиеся преимущественно внутриклеточно, разрушают СР путем разложения гидроперекисей нерадикальным путем [8].

Пероксиредоксины (ПР) – семейство антиоксидантных белков с пероксидазной активностью [33]. Различают шесть типов ПР, большая их часть была идентифицирована сравнительно недавно. ПР содержатся в цитозоле, митохондриях и пероксисомах. Две формы ПР являются секреторными белками [34]. ПР катализируют восстановление органических перекисей до воды и спирта, некоторые изоформы способны разрушать пероксинитрит – высоко реакционный и токсичный продукт реакции между оксидом азота и супероксид-анионом.

Церулоплазмин (ЦП - КФ 1.16.3.1) – один из основных плазменных антиоксидантов (АО), белок острой фазы воспаления, обладает супероксидустраняющей активностью, позволяющей предотвращать окисление липидсодержащих биоструктур [35]. Являясь ферментом-ферроксидазой, ЦП переводит железо в окисленную форму, предупреждая его прооксидантные эффекты, служит источником меди при синтезе медьзависимых ферментов, в частности Cu-Zn-СОД, участвует в формировании дисульфидных форм гомоцистеина и цистеина в циркулирующей крови. Наряду с этим ЦП может оказывать и прооксидантное действие, усиливая окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина, гомоцистеина [36]. Как регулятор биогенных аминов, ЦП способен влиять на онкогенез [37]. Таким образом, ЦП относится к системным маркерам опухолевой массы.

Трансферрины – гликозилированные белки плазмы крови с молекулярной массой около 80кДа, которые прочно, но обратимо связывают ионы железа. Хотя с трансферринами связано всего около 0,1% всех ионов железа в организме, однако, эти ионы железа имеют важное значение для метаболизма, представляя пул биодоступного железа крови [38]. Лактоферрин – полифункциональный белок из семейства трансферринов. Является глобулярным гликопротеином, широко представлен в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы, секреты носовых желез [39].

К неферментативным АО относятся низкомолекулярные соединения плазмы крови – витамины А, Е, С, D, К, F, каротиноиды, α-липовая кислота, урсоловые кислоты, стероиды, флавоноиды и др., имеющие в своей структуре ароматическое кольцо, связанное с гидроксильными группами, которые действуют на

стадии разветвления цепи свободнорадикального окисления, влияют на уровень содержания гормонов и оксида азота [3].

Основной жирорастворимый АО – токоферол (витамин Е) подавляет цепные реакции перекисного окисления липидов в гидрофобном липидном бислое клеточной мембраны, способствуя стабилизации его состава и физического состояния. Водорастворимый АО – витамин С или аскорбиновая кислота восстанавливает окисленную форму витамина Е, поддерживая его концентрацию, и инактивирует АФК; α -липоевая кислота растворяется и в воде, и в жире, естественным образом производится в организме человека и способна регенерировать другие АО, такие как витамин Е, витамин С и глутатион [3].

Тиоловый АО – трипептидглутатион участвует в обезвреживании различных АФК, являясь во многих реакциях донором атомов водорода [3, 40].

Флавоноиды индуцируют повышение активности СОД и каталазы.

Принцип антиоксидантного эффекта перечисленных веществ заключается в способности отдавать электрон, восстанавливая радикалы, при этом молекулы АО окисляются до химически устойчивых соединений. Следует отметить, что некоторые из АО, например витамин С, в зависимости от концентрации способны проявлять и прооксидантный эффект [41].

В организме человека в физиологических условиях, как уже ранее отмечалось, существует некое динамическое равновесие между выработкой СР и их нейтрализацией, а также различные по организации механизмы его поддержания. При патологии наблюдается дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами. В этой связи изучение особенностей состояния ОС и АОС при различных заболеваниях признается исследователями необходимым для понимания патогенеза заболевания, а также для использования возможностей медикаментозного управления окислительно-восстановительным балансом организма, т.е. разработки нового направления в терапии инфекционных и соматических болезней.

Во многих исследованиях доказана роль оксидативного стресса в патогенезе различных заболеваний, наиболее чувствительным для его воздействия является интегральная система организма – кровь и сосуды. Дисбаланс ОС-АОС наблюдается при патологии клеток миелоидного и лимфоидного ростков костного мозга. При остром миелоидном лейкозе отмечено повышение содержания МДА, снижение содержания глутатиона, наиболее выраженные в стадии цитопении [19]. Имеются данные о повышении уровня ЦП в крови больных лимфопролиферативными заболеваниями [42]. Обнаружено, что для рецидива множественной миеломы характерно повышение содержания ЦП [43], при достижении частичной ремиссии – снижение данного показателя, приближаясь к нормальным значениям. Полученные

данные свидетельствуют о роли ОС-АОС в патогенезе заболеваний кроветворной системы, о возможности использования ряда ее показателей в качестве дополнительных биохимических маркеров при наблюдении за эффективностью проводимой терапии и, возможно, ее коррекции.

АФК на уровне целостного организма влияют не местно, но вовлекаются в основном посредством микрогемодинамики, несущей на физиологическом уровне обменную функцию [44]. Микрогемодинамика регулирует функциональную активность всех органов и тканей. Показано, что воздействие различных по характеру и продолжительности чрезвычайных раздражителей вызывает однотипные нарушения в микрососудах: внутри микрососудов; в стенке микрососуда; во внесосудистом пространстве, что и способствует патологии органов и тканей. Существенную роль играет интенсивность стрессорного фактора. Результатом так называемого острого стресса (действие большого количества или наиболее активных СР, недостаток АО) становятся острые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): инфаркты, инсульты, гипертонические кризы, обострение хронических заболеваний и даже гибель [45]. ССЗ – это класс патологий, включающих сердце или кровеносные сосуды (артерии, капилляры и вены). Острый стресс может переходить в хронический, когда организм частично справляется с воздействием АФК. При этом происходят хронические нарушения микроциркуляции, что в перспективе может приводить к онкологическим заболеваниям.

Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции приводят к замедлению кровотока, агрегации эритроцитов, плазматизации сосудов, дисфункции эндотелия. Через суженный сосуд не могут пройти крупные клетки, кроме тромбоцитов. В настоящее время нет убедительных данных о механизмах, приводящих эндотелий в активное состояние, неизвестен характер триггерного стимула, который запускает процессы вазоконстрикции и пролиферации сосудов микроциркулярного русла. Существует гипотеза о том, что эндотелиальное повреждение способно запускать цепную реакцию запрограммированной гибели покоящихся клеток, вызывая процессы дестабилизации в интиме сосудов и активируя пролиферативные процессы эндотелия [11], способные вызывать ответную реакцию в виде избыточной выработки коллагена в сосудистой стенке. Адаптивная реакция сосудистой системы определяется состоянием эндотелиальной функции и уровнем ее молекулярной регуляции, обеспечивающих необходимый физиологический оптимум. Дисбаланс ОС-АОС способствует развитию патологического процесса [46, 47]. Так отсутствие Мп-супероксиддисмутазы приводит к увеличению количества реактивных видов кислорода и выраженной кардиомиопатии у мышей [48]. В настоящее время широко признано, что недостатки антиоксидантов митохондрий и/или регуляторных

белков, которые модулируют продукцию митохондриального окисления, способствуют возникновению ССЗ [45]. Митохондриальные дисфункции могут быть вызваны повреждением ДНК, что способствует атеросклерозу [48]. Серьезную роль в развитии ССЗ в настоящее время отводится белку р66Shc, кодируемого геном ShcA, который имеет 3 изоформы – 46, 52 и 66 кДа [45, 49]. Отсутствие этого гена приводит к восстановлению внутриклеточных СР. Кроме того белок р66Shc участвует в эндотелиальной дисфункции, сосудистой дисфункции и формировании бляшек при атеросклерозе [50]. Подтверждается ключевая роль белка р66Shc и протеинкиназы С в ряде патологий путем их внутриклеточной регуляции редокс-баланса и уровней окислительного стресса. Белок р66Shc после его трансляции в митохондрии индуцирует продуцирование митохондриальной H₂O₂, и, следовательно, увеличивает уровень внутриклеточной H₂O₂; таким образом он может поддерживать или увеличивать активацию протеинкиназы Сβ в виде самозапускаемого контура управления [51]. Участие молекул семьи протеинкиназ неоднозначно: селективная активация протеинкиназы ε обеспечивает защиту сердца, тогда как ее избирательное ингибирование отменяет защиту, вызванную ишемической предварительной кондицией.

В последние годы выявлены новые роли реактивных форм кислорода, которые еще недостаточно изучены, а именно их связь с центральной нервной системой. В частности, показано, что эта связь происходит через гипоталамус, где многочисленные нейроны контролируют наше поведение [52].

Противостоять состояниям, вызванным реактивными видами кислорода можно, как уже говорилось, посредством воздействия АО, которые ингибируют окисление биомолекул, таких как ДНК, липиды, белки. О ферментных и неферментных АО более подробно говорилось ранее. О пользе их применения в терапии ряда заболеваний достаточно много работ. В дополнение можно заметить, что существует еще два важных каротиноида: β-каротин и ликопин, которые являются жирорастворимыми и могут функционировать как акцепторы СР для уменьшения иницирования и распространения окисления жирных кислот [53]. Многие антиоксиданты опробованы для лечения заболеваний. Так мочевиная кислота и билирубин, как показано, способны защищать от ССЗ [54]. Другие исследования продемонстрировали важность витамина Е для защиты от сердечной ишемии [55]. Эти наблюдения показывают, что модуляция окислительного стресса антиоксидантами, по-видимому, имеет положительный результат в профилактике ССЗ. Наряду с этим высказываются и иные соображения. Несмотря на использование при лечении витамина Е для защиты от сердечной ишемии, подвергается сомнению возможность положительного эффекта, поскольку для достижения концентрации, защищающей сердце от реперфузионного травматиз-

ма, требуется длительный и очень высокий уровень перорального лечения [56]. Несмотря на свидетельство обратимости эндотелиальной дисфункции под действием АО, данные клинических исследований не всегда поддерживают внедрение антиоксидантной терапии при сахарном диабете. Может показаться, что это опровергает роль оксидативного стресса в патогенезе атеросклероза. Последнее не опровергается, но вопрос касается лечения с помощью антиоксидантов с целью уменьшения оксидативного стресса. Скорость реакции между витамином Е и супероксидом на несколько порядков меньше, чем скорость реакции между супероксидом и оксидом азота (NO). Оспаривается и возможность применения СОД для устранения СР, так как несмотря на ее противоокислительную активность, препятствием может быть большая молекулярная масса молекулы, неспособной преодолеть клеточную мембрану [22]. Более того, многие из окислительных превращений происходят в цитоплазме и во внеклеточном пространстве, поэтому не могут подвергнуться влиянию жирорастворимых антиоксидантов, которые концентрируются в липидных мембранах и липопротеинах. Наконец, антиоксиданты способны превращаться в прооксиданты после отщепления радикала. Так витамины Е и С становятся токофероксильным и аскорбилным радикалами соответственно [56]. Токофероксильный радикал может быть восстановлен другими антиоксидантами, например, витамином С или коэнзимом Q10 (убихинон). Именно поэтому использование «коктейлей» антиоксидантов вместо высоких доз какого-то одного препарата может быть более эффективным. Исследования по предотвращению сосудистых поражений должны быть направлены на идентификацию субстанций, оказывающих антиоксидантное действие не за счет удаления радикалов, а за счет блокирования их образования. Исследования в этом направлении активно продолжаются в отношении использования новых антиоксидантных препаратов и схем лечения. Проводится расшифровка механизмов возникновения и развития атеросклероза, артериальной гипертензии, коронарной ишемии, хронической сердечной недостаточности, акцентируя внимание на роли окислительного стресса, утверждая его высокое значение при этих состояниях, опираясь на ряд критериев. Есть данные об ассоциации окислительного стресса с данными заболеваниями; известны точные механизмы окислительного стресса, вызывающие болезнь; имеются экспериментальные подтверждения связи с болезнью на моделях животных - антиоксиданты устраняют проявления болезни [57].

На начальных стадиях ССЗ наблюдается высокий уровень супероксида, гидроксипероксида и других маркеров перекисного окислительного стресса при снижении активности СОД, глутатионпероксидазы по сравнению с контролем [16]. Основной площадкой свободнорадикальных реакций является сосу-

дистый эндотелий, снижение эндотелий зависимой вазодилатации, а также другие морфологические изменения сосудов [11, 18]. В литературе приводятся данные о существовании маркеров, показывающих связь между процессами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией (показатели нарушения липидного обмена, многочисленные метаболические сдвиги на уровне клеточных и субклеточных мембран, снижение содержания АТФ в эритроцитах) [23]. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Гомоцистеин признан независимым предиктором высокой смертности от ССЗ [55, 23-25].

Под влиянием АФК образующиеся перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) обладают способностью ускоренно, по сравнению с нативными ЛНП, связываться с эндотелиальными рецепторами и накапливаться в эндотелиоцитах, активировать факторы свертывания, миграцию в эндотелий из кровяного русла моноцитов, а также захват холестерина [56, 57].

Нарушение липидного обмена может вносить вклад в развитие кардиальной патологии за счет ухудшения кислородного снабжения сосудистой стенки, а также микроциркуляции, способствуя ишемии миокарда. Высокое содержание окислительно-модифицированных ЛНП отрицательно воздействуют на эндотелиоциты, поскольку данные липопротеиды способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, при этом они вызывают активацию иммунных клеток, что приводит к аутосенсбилизации организма и депонированию аутоантител. Включается и ряд других механизмов в результате чего при условии поддержания окислительного стресса происходит формирование атеросклеротической бляшки. Однако инактивация ЛНП с помощью антиоксидантов, как показано в экспериментальных работах на культуре клеток *in vitro*, может предотвращать миграцию макрофагов в интиму, задерживать формирование атеросклеротической бляшки [43].

В клинических исследованиях при ишемической болезни сердца также показана выраженная обратная взаимосвязь между уровнем активности СОД, каталазы и ГП [58]. Представленные данные приводят к обоснованному выводу о целесообразности применения антиоксидантов при патологических состояниях – ССЗ.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что наиболее успешно применяемым в кардиологии является коэнзим Q10, накоплена доказательная база, которая подтверждает его безопасность и эффективность [59].

Коэнзим Q10 или убихинон, представляет собой эссенциальное липофильное, эндогенно-синтезируемое вещество, которое играет ключевую роль в окислительном фосфорилировании и синтезе АТФ. Он взаимодействует со СР, приводит к снижению

уровня супероксида и тем самым ингибирует процессы перекисного окисления липидов биомембран и липопротеидов циркулирующей крови, а также окисления ДНК и белков организма [56, 60]. Особым свойством коэнзима Q10 является способность восстанавливаться под действием ферментных систем организма, в то время как другие антиоксиданты окисляются необратимо. Кроме того, коэнзим Q10 оказывает влияние на экспрессию генов, связанных с клеточным метаболизмом, передачей сигналов от клетки к клетке, регулирует физико-химические свойства мембран и функцию эндотелия, модулирует количество β -интегринов на поверхности моноцитов крови. В кардиомиоцитах содержание коэнзима Q10 выше, чем в тканях других органов, что объясняется наибольшими энергетическими потребностями миокарда. Уровень коэнзима Q10 в плазме крови в целом отражает его содержание в тканях [61]. Положительное применение коэнзима Q10 при артериальной гипертензии авторы связали с его воздействием на энергозависимый процесс сокращения и расслабления сосудистой стенки [62]. В то же время показано, что коэнзим Q10 оказывает прямой антиатерогенный эффект, достоверно повышая резистентность липидов плазмы к перекисному окислению и снижая их повреждающее действие на эндотелий [63].

Коэнзим Q10 при лечении ССЗ используют при сочетании применения с другими препаратами, чаще со статинами [64]. Важно отметить, что коэнзим Q10 может быть эффективен на всех этапах ССЗ: в самом начале при артериальной гипертензии, далее – при коронарном атеросклерозе и ишемической болезни сердца и, наконец, при хронической сердечной недостаточности. Воздействие коэнзима Q10 на свободно-радикальное окисление соответствует новой парадигме лечения ССЗ, которая основной задачей ставит проведение терапии, основанной на предотвращении развития патологии [65].

Надо отметить, что патология миокарда может быть отмечена и у лиц без наличия сердечной нозологии, например, при повышенных физических нагрузках у спортсменов. При подобных состояниях оксидативный стресс может являться дополнительным патологическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции, и последующая тканевая гипоксия способна вызывать значительное изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса, усиливая процессы окисления метаболитов и подавляя систему антиоксидантов [66]. Начальное развитие сердечной патологии возможно устранить с помощью нормализации физической нагрузки.

Роль свободного окислительного процесса при ишемии сосудов головного мозга изучена в меньшей степени, чем при ССЗ. Полученные данные достаточно противоречивы: ряд авторов утверждает о значительном повышении продуктов МДА и вытекающих из этого последствий [67], но в ряде работ этот факт

не всегда подтверждается. Приходят к выводу о трудности относительно контрольных данных, так как инсульт в большинстве случаев в высоковозрастной группе. Повышение содержания МДА можно расценивать не в связи с патологией, а, возможно, с пожилым возрастом [68]. Исследования продолжаются. В частности отмечено, что при ишемическом повреждении, а также при нарушении перфузии тканей увеличивается выработка липопероксидов – соединений, состоящих из остатков ненасыщенных жирных кислот, соединенных с гидроксильным радикалом или синглетным (активированным) кислородом, что запускает процесс свободнорадикального окисления липидов [69]. При этом, если снижается работа антиоксидантных систем на уровне эритроцитарных мембран, происходит ингибирование процессов клеточного метаболизма, а также нарушается структурная целостность и функциональная активность цитоплазматических мембран, что в конечном итоге ведет к блокированию аэробного пути ресинтеза АТФ. Восстановление баланса окислительно-антиокислительной системы после тромболитической реперфузии при инсульте является весьма актуальной проблемой.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и его последствие – тромбоз легочной артерии – занимают ведущее место в результате послеоперационных осложнений и причин летальности. Предрасполагающими к этому заболеваниям являются злокачественные новообразования, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность и др. Диагностировать ТГВ часто невозможно из-за отсутствия специфических симптомов заболевания. Причиной острого венозного тромбоза являются замедление объемной и линейной скорости кровотока в глубоких венах нижних конечностей, наличие тромбофилии, угнетение фибринолитической способности крови, дисфункция эндотелия [70]. Последнее может приводить к снижению содержания оксида азота эндотелиального происхождения. Этому может способствовать недостаток в крови антиоксиданта – витамина Е, т.к. показано, что токоферол способен уменьшать концентрацию асимметричного диметиларгинина, ингибитора NO-синтазы [71].

Оксид азота (NO) эндотелиального происхождения является мощным вазодилататором, ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов к эндотелию [72]. Он также способен связывать СР кислорода. В условиях дефицита эндотелиального NO при дисфункции эндотелия создаются условия, способствующие вазоконстрикции и тромбозам. При повреждении кровеносных сосудов, в частности при венозном застое может изменяться в крови количество эндотелиальных клеток и содержание продуктов деградации NO [73]. Исследования показателей окислительного и нитрозилирующего стресса у пациентов с ТГВ нижних конечностей, таковых как количество циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), содержания

продуктов деградации монооксида азота, МДА и диеновых конъюгатов (ДК) в венозной крови в активную и неактивную стадии заболевания свидетельствуют об участии этих процессов в патогенезе заболевания. Было показано, что острый венозный тромбоз в активной стадии сопровождается повышением данных показателей, чего не наблюдается в неактивной стадии. Полученные данные свидетельствуют об участии окислительного и нитрозилирующего стресса в развитии данной патологии, а исследуемые показатели могут быть использованы как маркеры, характеризующие тяжесть острого венозного тромбоза.

Перед клиницистами стоит задача не только своевременно выявить изменения функционального состояния венозного эндотелия и диагностировать развитие окислительного и нитрозилирующего стресса при данной патологии, но и провести коррекцию имеющихся нарушений. С учетом важной роли свободнорадикальных процессов в развитии дисфункции эндотелия существует необходимость применять препараты, обладающие антиоксидантным действием в виде комбинированного цитопротектора наряду с ангиопротектором.

С этой целью проведены сравнительные исследования оценки эффективности использования в комплексном лечении ТГВ нижних конечностей препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия [74]. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 3 группы. В первой группе (контрольной) применялась стандартная схема лечения: антикоагулянты прямого и непрямого действия; антиагреганты; компрессионная терапия с использованием эластичных бинтов и компрессионного трикотажа.

В лечение второй группы были включены препараты: ангиопротектор (ингибитор системы синтеза монооксида азота – пентоксифиллин (трентал), флебопротектор и флеботоник (капилляростабилизирующее средство) из группы сапонинов раствор α -лизина эсцинат и антиоксидантный препарат – антиоксидантный комплекс – витамин Е (альфа-токоферола ацетат), витамин С (аскорбиновая кислота), витамин А (ретинола ацетат).

В комплексную схему лечения больных третьей группы входили: пентоксифиллин (трентал), α -лизина эсцинат и комбинированный антиоксидантный цитопротектор – ликоред (ликопин, витамин А, витамин Е, витамин С, цинка сульфат моногидрат, селена диоксид моногидрат).

Пациенты обследовались до лечения и после его завершения. В венозной крови определяли количество ЦЭК, содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO₂/NO₃), содержание ДК и МДА. Оценка клинической эффективности проводилась по выраженности субъективных симптомов.

Анализ полученных данных показал, что традиционно применяемый для лечения пациентов с ТГВ комплекс препаратов не влиял на показатели нитро-

зилирующего стресса и оказывал незначительное действие на показатели окислительного стресса: не происходило снижение содержания нитратов/нитритов, МДА, отмечалось уменьшение содержания ДК и количества ЦЭК (незначительное). Сочетанное использование препаратов: пентоксифиллин (трентал), α -лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс / ликоред позволяло улучшить функциональное состояние эндотелия, о чем свидетельствует значительное снижение количества ЦЭК, показателей нитрозилирующего и окислительного стресса по сравнению с таковыми в группах пациентов до лечения и даже после лечения во второй группе и контрольной.

Действие используемых антиоксидантных препаратов заключается в непосредственном взаимодействии со СР и с их нейтрализацией. Эффект пентоксифиллина обусловлен ингибирующим влиянием на выраженность нитрозилирующего стресса (снижение синтеза молекул NO).

Избыток пероксинитрита инактивируется ферментом глутатионпероксидазой, в состав которого входит селен (ликоред). Эффект α -лизина эсцината связан с мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления, нормализация содержания АТФ в венозных эндотелиальных клетках в условиях гипоксии, что, по-видимому, способствует восстановлению функционального состояния эпителия).

Оценка клинической эффективности сочетанного действия препаратов показала выраженное снижение субъективных симптомов у больных ТГВ особенно 3 группы (100%), что можно объяснить многокомпонентным действием употребляемого «коктейля» препаратов, обладающих эндотелиопротективным, антиоксидантным, противовоспалительным, противоотечным и вентонизирующим эффектами. Используемое лечение ТГВ нижних конечностей с применением вышеописанных сочетанных препаратов можно рассматривать не только как патогенетически обоснованное, но и как клинически эффективное.

Надо отметить, что использование селена применялось и при лечении ССЗ с положительным эффектом [75]. Возможно создание и применение синтетических АО, а также использование солей лития как лечебного АО немедикаментозного метода лечения и физических факторов [76, 77].

Положительным является использование определенного рациона питания – многие продукты, такие как овощи, фрукты, красное вино, оливковое масло, содержат фитонутриенты, которые легко растворимы и могут увеличить АО способность организма [78, 79].

С начала современной пандемии COVID-19 внимание многих ученых и клиницистов обращено на задачи, связанные с диагностикой и оказанием эффективной медицинской помощи больным. COVID-19 – новое эпидемическое инфекционное заболевание, характеризующееся сравнительно высокой конта-

гиозностью. К развитию заболевания приводит инфицирование новым коронавирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром-2 (SARS-CoV-2) [80]. Вирус также служит мощным активатором коморбидной патологии, чему способствуют также нарушения продукции АФК и защиты от них [81]. Данное заболевание является системным, поскольку вирус поражает не только легкие, но и другие органы и системы человека, в том числе клетки крови и стенки сосудов, а вследствие этого вызывает полиорганную патологию [82].

Известно, что респираторные вирусы могут вызывать повышенную продукцию свободных радикалов за счет активации ферментов, генерирующих активные формы кислорода (НАДФН-оксидазы, ксантинооксидазы и индуцибельной NO-синтазы) и развития митохондриальной дисфункции [83]. К основным патогенетическим механизмам прогрессирования многих вирусных инфекций относится дисбаланс окислительно-восстановительного гомеостаза в организме, поскольку при активации окислительного стресса при избытке АФК и недостатке глутатиона создаются благоприятные условия для репликации вируса в клетках хозяина [84, 85]. В ряде исследований описывается положительный эффект при включении в схему лечения вирусной инфекции, в том числе вызванной вирусом SARS-CoV-2, препаратов с антиоксидантной активностью, таких как N-ацетилцистеин, полифенолы, витамины С и D, селен [86-88].

N-ацетил-L-цистеин (N-acetyl-L-cysteine, NAC) является предшественником восстановленного глутатиона. Благодаря своей хорошей переносимости это плейотропное лекарственное средство было предложено не только в качестве муколитического средства, но и в качестве профилактического и терапевтического препарата при различных расстройствах, связанных с истощением глутатиона и окислительным стрессом. У пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-ассоциированной пневмонии 2-й и 3-й степени после применения NAC более показательны морфологические изменения в легочной ткани, определяемые при помощи рентгенологических и ультразвуковых методов исследования. У пациентов, которым NAC был назначен в ранние сроки заболевания, отчетливо прослеживается положительная динамика восстановления легочной паренхимы, и через 8 недель наблюдения отмечена уже практически 100% ее нормализация. У больных без назначения NAC данные процессы значительно отсрочены по времени, хотя и к 8-й неделе наблюдения не отмечается формирование легочного фиброза. Применение NAC на ранних стадиях патологического процесса позволяет добиться более легкого течения заболевания и замедляет переход в тяжелые формы [88].

Положительная роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 отмечена также при включении в схему лечения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукци-

ната (препарата Мексидол®). Его эффекты обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Пациенты с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 в первой группе получали инфузию Мексидола в дозе 1000мг/сутки на протяжении 7 дней, в контрольной группе - инфузию изотонического раствора хлорида натрия. По сравнению с группой контроля у пациентов, получавших терапию Мексидолом, отмечались достоверно более выраженное снижение температуры тела, тенденция к уменьшению выраженности одышки. Концентрация СОД практически не менялась, в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к ее снижению, С-реактивный белок снизился в 2,2 раза по сравнению с группой контроля. Выявлена тенденция к более быстрому снижению ферритина [89].

Применение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в качестве адъювантного препарата в комплексной терапии заболеваний, вызванных бета-коронавирусами, запатентовано [90].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что дисбаланс ОС-АОС играет важную роль

в патогенезе коронавирусных инфекций и последующих осложнений (тромбозы, ССЗ и др.). Включение средств антиоксидантной терапии в схему лечения SARS-CoV-2 представляется обоснованным.

В дальнейшем следует рассмотреть возможные методы лечения, направленные на уменьшение окислительного повреждения митохондрий. Понимание молекулярных связей имеет основополагающее значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на снижение риска развития ряда патологий. Расширение спектра показаний для назначения антиоксидантных препаратов с высокой эффективностью может содействовать улучшению качества медицинской помощи больным как в процессе лечения, так и на стадии профилактики заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: Рыбакова Л.П., Бессмельцев С.С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.П. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма // Здоровье ребенка. - 2014. - №8 (59). - С. 88-93.
2. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты // МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.- 343 с.
3. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты // М.: Слово. - 2006. - 553с.
4. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противooksидательные вещества // Л.: Наука. - 1985. - 230с.
5. Нехороший А.А., Шуситанова Т.А., Буринов А.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная система в реализации восстановительной функции сна // Физиология человека. 2009. - Т. 35, № 4. - С. 71-75.
6. Фархутдинова А.М. Окислительный стресс. История вопроса // Вестник академии наук РБ. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 42-49.
7. Janick M., Kot-Wasik A., J. Kot, J. Namesnik. Isoprostanes biomarkers of lipid peroxidation: their utility in evaluating oxidative stress and analysis // International Journal of Molecular Sciences. - 2010. - Vol. 11 (11). P. 4631-4659.
8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - Т. 6, № 12. - С. 13.
9. Семенов Н.Н. Цепные реакции // М. Наука. - 1986. - 535с.
10. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза // Современные проблемы токсикологии. - 2003. - № 1. - С. 11-17.
11. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2016. - №1. - С. 15-24.
12. Тарусов Б.Н. Первичные процессы лучевого поражения // М.: Госатомиздат. 1962. - 96с.
13. Schlesier K., Harwat M., Bohm V. et al/ Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods // Free Radical Res. 2002, Vol. 36. - P. 177-178.
14. Biasutti M., Abuin E.B., Silber J. et al. Kinetics of reactions catalyzed by enzymes in solutions of surfactants // Advances in colloid and interface science. 2008. Vol. 136, № 1-2. P. 1-24.
15. Rao V., Kiran R. Evaluation of correlation between oxidative stress and abnormal lipid profile in coronary artery disease // J. Cardiovasc D-is. Res. 2011, № 2. P. 57-60.
16. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension diabetes // Care. 2008, № 31. Suppl. 2. P. 181-184.
17. Cano C., Bermudez V., Atencio H et al. Increased serum malondialdehyde and decreased nitric oxide within 24 hours of thrombotic stroke onset // Am. J. Ther. 2003, № 10. P. 473-476.
18. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П. Показатели окислительного стресса и циркулирующих эндотелиоцитов в разные стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей // Новости хирургии. 2007. Т. 15, № 2. С. 24-31.

19. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Грицаев С.В., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Состояние окислительно-антиокислительной системы у больных острым миелоидным лейкозом // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2020. – Т. 21. – С. 33-43.
20. Taki K., Takayama F., Tsuruta J., Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients // *Kidney International Supplements*. 2006. Vol. 70, No. 1, pp. 218-224. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000330>
21. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение // М. Белые альвы. 2014. 304 с.
22. Чапчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека // *Экологическая физиология*. 2013. №7. С. 50-58.
23. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты // СПб: Изд-во «Медицинская пресса». 2006. 400 с.
24. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // *Вопросы мед. химии*. 2001. Т. 47, №6. С. 561-581.
25. Pervaiz S., Taneja R., Ghaffari S. Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells // *Antioxidants and redox signaling*. 2009, Vol.11. P. 2777-2789.
26. Majima H., Oberley T., Furukawa K. et al. Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death // *The Journal of Biological Chem.* 1998, Vol. 273. P. 8217 – 8224.
27. Fukai T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases // *Antioxidants and redox signaling*. 2011, Vol. 15. P. 1583 – 1606.
28. Guan Y., Hickey M., Borgstahl G. et al. Crystal structure of Y34F mutant human mitochondrial manganese superoxide dismutase and the functional role of tyrosine 34 // *Biochemistry*. 1998, Vol. 37. P. 4722 – 4730.
29. Mates J. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology // *Toxicology*. 2000, Vol. 153. P. 83 – 104.
30. Hunt C., Sim J., Sullivan S. et al. Genomic instability and catalase gene amplification induced by chronic exposure to oxidative stress // *Cancer Res.* 1998, Vol. 58. P. 3986 – 3992.
31. Lidias F., Rangel P., Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen // *J. Biol. Chemistry*. 1998. Vol. 273. P. 10630 – 10637.
32. Yan H., Harding J. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase // *Biochemical J.* 1997, vol. 328. P. 599 – 605.
33. Rhee S., Bae Y., Lee S., Kwon J. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation // *Science's STKE*. 2000, vol. 53. P. 1-6. doi: 10.1126/stke.2000.53.pe1.
34. Peshenko J., Shichi H. Oxidation of active center cysteine of bovine I – Cys peroxiredoxin to the cysteine sulfenic acid form by peroxide and peroxinitrite // *Free Radical Biology and Medicine*. 2001, Vol. 31 (3). P. 292-303.
35. Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006, №5. С. 13-19.
36. Рыбакова Л.П. Церулоплазмин при заболеваниях системы крови и сосудов. Вестник гематологии, 2010, т. IV, №4, с. 28-34.
37. Бердинских Н.К., Волощенко Ю.В., Лившиц В.И. и соавт. Влияние ЦП на рост экспериментальных опухолей и пролиферирующую активность клеток // *Эксперим. онкол.* – 1984. - №3. – С. 63-66.
38. Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М. Роль транспорта железа в эритропоэзе // *Актуальные вопросы транспортной медицины.* – 2012. - №1 (27). – С. 8-20.
39. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противомикробной защите // *Успехи современной биологии.* – 2011. - №2. – С. 135-144.
40. Aldamis-Echevarria L., Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease // *International Journal of molecular sciences*. 2012, №13, P. 11290-11295.
41. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания // Новосибирск: АРТА. 2008. 284с.
42. Новик А.А. Клинические особенности поражения внутренних органов и их влияние на выживаемость у больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, СПб., 1996. – 43 с.
43. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. – СПб.: «Издательство «Диалект», 2004. – 448 с.
44. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. Москва: Мед. информ. агентство (МИА). 2011. 256с.
45. De Marchi E., Baldassari F., Bononi A. et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013, Article ID: 564961, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/564961>.
46. Elahi M., Kong Y., Matata B. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease // *Oxidative medicine and Cell Longev.* 2009, № 2 (5), pp. 259-69.
47. Hulsmans M., van Dooren E., Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis // *Current atherosclerosis reports*. 2012. V. 14, №3. P. 264-276.
48. Huang Y., Carlson E. et al. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase // *Nature genetics*. 1995. V. 11, №4. P. 376-381.
49. Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P., Pelicci P. Evolution of Shc functions from nematode to human // *Current opinion in genetics and development*. 2000, V. 10, №6. P. 668-674.
50. Shi Y., Cosentino F., Camici G. et al. Oxidized low-density lipoprotein activates p66Shc via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, protein kinase C-beta, and c-Jun N-terminal kinase in human endothelial cells // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2011. V. 31, №9. P. 2090–2097.
51. Pinton P., Rizzuto R. p66Shc, oxidative stress and aging: importing a lifespan determinant into mitochondria // *Cell Cycle*. 2008. V. 7, №3. P. 304-308.
52. Alfadda A., Sallam R. Reactive oxygen species in health and disease // *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2012, art. ID 936486, 14p. DOI:10.1155/2012/936486.
53. Rinim E., Stampfer M. Antioxidants for vascular disease // *Medical clinics of North America*. 2000. V. 84, №1. P. 239-249.
54. Montezano A., Touyz R. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician // *Canadian J. of cardiology*. 2012. V. 28, №3. P. 288-295.
55. Janero D., Burghardt B. Oxidative injury myocardial membrane: direct modulation by endogenous alpha-tocopherol // *J. molec. And cellular cardiology*. 1989. V. 21. №11. P. 1111-1124.
56. Моканов К.П. Оксидативный стресс как фактор риска сосудистых заболеваний // *Medbe.ru*. 2020. <https://medbe.ru/materials/zabolevaniya>

serdtsa-i-sosudov/oksidativnyy-stress-kak-factor-riska-sosudistykh-zabolevaniy/.

57. Valko M., Leibfrizt D., Moniol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007. V.39. P. 44-84.
58. Василенко В.С., Лопатин З.В. Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. №1; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28488>.
59. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // *PMЖ*. -2004. - №15. - С. 905-909.
60. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // *Леч. врач.* - 2003. - №4. - С. 35-37.
61. Flores-Mateo G., Carrillo-Santistevan P., Elosua R. et al. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: meta-analyses of observational studies // *Am. J. Epidemiol.* 2009. V. 170. P. 135-147.
62. Горохова С.Г. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса.
63. Quinzii C., Lopez L., Gilkerson R. et al. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ10 deficiency // *FASEB J.* 2010. №24. P. 3733-3743.
64. Yamagami T., Shibata N., Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine. Studies on coenzyme Q10 and essential hypertension // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1975. №11 (2). P. 273-288.
65. Belardinelli R., Fiano L., Littarru G. Oxidative stress, endothelial function and coenzyme Q10 // *Biofactors*. 2008. №32. P. 129-133.
66. Ashton E., Windebank E., Skiba M. et al. Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study // *Int. J. Cardiol.* 2011. V 146. P. 404-407.
67. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // *Педиатр*. 2018. Т. 9. № 6. С. 57-62.
68. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet*. 2004. №363. P. 708-774.
69. Домингез К., Делгадо П., Вилчес А. и др. Оксидативный стресс после тромболизис – индуцированной реперфузии при инсульте у людей. *STROKE*. 2010. №5-6.
70. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П. и др. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности // *Новости хирургии*. - 2008. - Т. 16, № 4. – С. 141-153.
71. Пискун Д.В., Семенов В.М., Солодков А.П. Новый подход к коррекции нитрозилирующего и окислительного стресса при тяжелых формах бактериальных кишечных инфекций // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: сб. тр. респ. научн.-практ. конф. Витебск: ВГМУ. – 2008. – С. 180-183.*
72. Манухин Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // *Вестник ВГМУ. – 2003. - №2. – С. 5-17.*
73. Косинец А.Н. и др. Количество циркулирующих эндотелиоцитов и базальный уровень NO кровеносных сосудов у пациентов с хронической венозной недостаточностью // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: сб. тр. II Междунар. научн.- практич. конф. / Витебск. гос. мед. ун-т. - Витебск: 2002. - С. 175-179.*
74. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П. Коррекция окислительного и нитрозилирующего стресса у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // *Новости хирургии*. - 2010. – Т. 18, №1. – С. 52-60.
75. Ковальский Ю.Г., Рудь С.С., Рябцева Е.Г. и др. Оксидативный стресс и селен у больных острым инфарктом миокарда // *Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине. Часть 1. С. 129-131.*
76. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D. et al. Antioxidant and immunotropic properties of some lithium salts // *J. Apn. Pharm. Sci.* - 2016. - V. 6 (1). – P. 86-89.
77. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А. и др. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // *Вопросы наркологии. – 2018. – 163 (3). – С. 27-58.*
78. Riccioni J., Speranza M., Pesce S. et al. Novel phytonutrient contributors to antioxidant protection against cardiovascular disease // *Nutrition. – 2012. - V. 28, №6. - P. 605-610.*
79. Sari I., Baltaci Y., Bagci C. et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study // *Nutrition. – 2010. - V. 26, №4. - P. 399-404.*
80. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475–81.
81. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // *Вестник РАМН. - 2020. - Т. 75.- № 4. - С. 318-325.*
82. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105924.
83. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10(8):392.
84. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 // *Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. - №2. - С. 97-102.*
85. Щулькин АВ, Филимонова АА. Роль свободнорадикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия.* 2020; 5:187-194.
86. Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME et al. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 8;21(11):4084.
87. Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants (Basel).* 2020 Aug 13;9(8):742.
88. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Шекланова Е.В. и соавт. Терапевтические возможности применения отхаркивающего муколитического средства с антиоксидантными свойствами при инфекции COVID-19 // *PMЖ. Медицинское обозрение. – 2021.- №7. – С. 473-478.*
89. Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения // *Инфекционные болезни – 2021. – Т. 19. - №1. - С. 159-164.*
90. Описание изобретения к патенту RU (11) 2 739 212 (13) C1. Адрес: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739212&Type=File&File=html

Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Хачатрян А.А., Бабелян С.С.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ BRAF-ИНГИБИТОРОМ НЕПРЕРЫВНО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Резюме

Результаты лечения больных гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ) в настоящее время являются весьма успешными. Современные протоколы лечения LCH III, LCH IV позволяют получить практически 100% выживаемость при односистемном ГКЛ. В случаях мультисистемного заболевания 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 81,2%. Возникающие рецидивы требуют более интенсивной полихимиотерапии, которая является достаточно эффективной (5-летняя ОВ при рецидивах достигает 85%), но весьма токсичной.

Одной из возможных опций в лечении рецидивов ГКЛ является таргетная терапия, направленная на мутацию в гене BRAF, которая присутствует у 60% больных ГКЛ. BRAF-ингибиторы только начинают использоваться при ГКЛ у детей, но предварительные результаты позволяют надеяться на высокую эффективность и низкую токсичность.

В настоящей статье представлен сложный дифференциально-диагностический и терапевтический случай ГКЛ у ребенка 4 лет. Дебют заболевания с кожных проявлений привел к ошибочному диагнозу atopического дерматита, неэффективное лечение которого топическими кортикостероидами, присоединение системных поражений заставило усомниться в диагнозе и провести биопсию кожи. На момент получения морфо-иммунологического заключения, ГКЛ диссеминировал до мультисистемного, многоочагового заболевания, которое прогрессировало на фоне проведения терапии первой и второй линий. Попытка терапии BRAF-ингибитором (вемурафенибом) оказалась успешной. Получен частичный эффект.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, дерматит, мутация BRAFV600, вемурафениб, дети.

Valiev T.T., Belysheva T.S., Khachatryan A.A., Babelyan S.S.

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Cancer of Ministry of Health of Russia

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF CONTINUOUSLY RECURRENT LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS WITH BRAF-INHIBITOR

Abstract

Nowadays, treatment results of Langerhans cell Histiocytosis (LCH) are successful. Modern treatment protocols LCH III, LCH IV can reach 100% survival in patients with single-system LCH. In case of multisystem disease, 5-year overall survival (OS) is rated at 81,2%. Relapses should be treated with more intensive polychemotherapy, which is working (5-year OS in relapses reach 85%), but highly toxic.

One possibility in LCH relapses treatment is targeted therapy of gene BRAF mutation, that detected in 60% of patients with LCH. BRAF-inhibitors just came into use in pediatric LCH practice, but preliminary results hold out a hope of high efficacy and low toxicity.

In the current issue a difficult differential, diagnostic, and therapeutic clinical case of LCH in a 4-year patient is presented. Onset of disease was as skin lesions, that became a reason of mistaken diagnosis of atopical dermatitis, ineffective treatment with topical corticosteroids, joined systemic signs throw discredit upon diagnosis and perform a skin biopsy. At the time of morpho-immunological diagnosis LCH disseminated as multisystem, multifocal disease, that progressed on first- and second-line therapy. Trying to treat with BRAF-inhibitor (vemurafenib) became successful. A partial effect was achieved.

Key words: Langerhans cell Histiocytosis, dermatitis, BRAFV600 mutation, vemurafenib, children.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редким новообразованием, возникающим из гемопоэтических миелоидных клеток-предшественников, которое в два раза чаще поражает детей мужского пола белой расы. Частота встречаемости составляет от 4 до 5 случаев на миллион детского населения в возрасте от 0 до 15 лет в год. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдается среди

детей до 1-2 лет [1].

Наиболее часто заболевание поражает кости (80%), кожу (33%), гипофиз (25%), печень (15%), селезенку (15%), костный мозг (15%), легкие (15%), лимфатические узлы (5-10%) и центральную нервную систему (2-4%). Системные симптомы, такие как лихорадка, вялость и потеря веса, могут отмечаться у пациентов с односистемным или мультисис-

стемным заболеванием. Лихорадка наблюдается в 50% случаев. Разнообразие симптомов способствует высокой частоте ошибочных диагнозов (16%), что в дальнейшем приводит к диссеминации патологического процесса и задержке в терапии [2,3].

Кожа является второй по частоте поражения системой организма при ГКЛ. Вовлечение кожи в патологический процесс в 87-93% сопровождается мультисистемными проявлениями заболевания. В случаях кожных поражений у больных присутствуют и другие клинические симптомы: лихорадка (52%), гепатомегалия (52%), спленомегалия (48%), очаги деструкции в костях (39%) и очаговые изменения легких (36%). Изолированная кожная/слизистая локализация ЛКГ встречается у 2% больных и, как правило, ассоциирована с хорошим прогнозом при проведении современной терапии [1].

Для ГКЛ характерен полиморфизм кожных высыпаний. Очаги на коже располагаются симметрично, генерализовано, чаще всего локализуются на коже головы и туловища. При осмотре кожные поражения напоминают себорейный или атопический дерматит, экзему. Элементы сыпи представлены точечными эритематозными или телесного цвета папулами или пустулами, возможно присутствие петехий с чешуйками, корками или без них. Описаны элементы пурпуры при кожной локализации ГКЛ. В ряде случаев кожные поражения могут напоминать ксантомы, витилиго, крапивницу, что существенно затрудняет диагностику ГКЛ. В виде единичных наблюдений приводятся кожные поражения, напоминающие кандидоз, когда только микробиологическая идентификация грибов рода *Candida* помогает подтвердить либо опровергнуть диагноз [4].

С учетом частого поражения кожи при ГКЛ, пациенты на первом этапе попадают на прием к врачу-дерматологу, который, подозревая атопический дерматит, псориаз или экзему, рекомендует терапию топическими глюкокортикостероидами. Но поражения кожи при ГКЛ практически не реагируют на проводимое местное лечение, что заставляет усомниться в диагнозе и провести биопсию кожи с последующим морфо-иммунологическим исследованием.

Современная терапия ГКЛ проводится по протоколам LCH-III и LCH-IV (винбластин, преднизолон, метотрексат, 6-меркаптопурин). Прогноз при односистемном ГКЛ хороший с практически 100% выживаемостью. При мультисистемном заболевании 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 49,4%, общая выживаемость – 81,2%. Как правило, рецидивы возникают в местах первичной локализации, реже – в другом месте. При поражении «органов риска» (печени, селезенки, костного мозга) с нарушением их функций 5-летняя БСВ больных с мультисистемным поражением ниже и составляет 29,3+/-10% [5].

Не только поражение «органов риска» является

фактором неблагоприятного прогноза, но и ответ на проводимую терапию в течение первых 6 недель (винбластин и преднизолон) является прогностически значимым. В отличие от пациентов с ранним ответом на терапию, у пациентов, которые на терапию не ответили, выше показатели смертности и реже случаи достижения полной ремиссии (70% против 20%) [1].

При рецидивах ГКЛ применяется кладрибин в сочетании с цитарабином. Данная схема позволяет получить 5-летнюю ОВ у 85% больных, но сопровождается высокими показателями токсичности 4 степени [6].

Важным молекулярно-биологическим событием при ГКЛ стало открытие мутации V600E в гене BRAF, который относится к семейству RAF-киназ. Частота мутации BRAFV600E при ГКЛ достигает 60%. Однако, даже при отсутствии мутации в гене BRAF в 100% случаев ГКЛ происходят мутации сигнального пути MAPK/ERK, включающего ряд протеинкиназ RAS-RAF-MEK-ERK. Данные протеинкиназы регулируют клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. Мутации в гене BRAF оказались удобной таргетной мишенью, а разработка BRAF-ингибиторов (вемурафениба) открыла дополнительные терапевтические перспективы при ГКЛ [7].

Вемурафениб был одобрен FDA в 2011 году для пациентов с рецидивным или рефрактерным течением ЛКГ. Позднее стали предприниматься попытки включения вемурафениба в программы терапии пациентов с мультисистемным поражением, в том числе с вовлечением «органов риска», особенно при развитии жизнеугрожающих состояний. Клинический эффект при лечении вемурафенибом наступает уже на первой неделе терапии, тогда как наилучший ответ достигается, в среднем, через 5,25 месяцев от начала лечения. В 58% возможен полный регресс проявлений ГКЛ, у 36% больных регистрируется существенный регресс проявлений и улучшение общего состояния, а общее число ответов на лечение вемурафенибом составляет 94,4% [8]. Несмотря на высокую эффективность вемурафениба у пациентов с неблагоприятным прогнозом, остается открытым вопрос длительности терапии.

Современный опыт применения вемурафениба у детей с рецидивами ГКЛ небольшой, в связи с чем представление каждого нового клинического наблюдения представляет интерес.

Пациент Б, 21.03.2017 г.р. Родители пациента безотягощенного по атопии семейного анамнеза. Впервые отметили появление у ребенка высыпаний на коже волосистой части головы, ушных раковин в возрасте 1,5 лет. Поражения кожи были представлены эритемой, выраженным шелушением, трещинами, желтоватыми корками, папулами, не сопровождались зудом. Отечности, экссудации, мокнутия в области высыпаний не отмечалось. Кожа лица, кистей, бедер, наружных поверхностей голеней оставалась

интактной. Пациент наблюдался по месту жительства у дерматолога с диагнозом атопический дерматит, получал лечение антигистаминными препаратами, топическими кортикостероидами длительно без терапевтического эффекта. Улучшения на фоне соблюдения гипоаллергенной диеты также не отмечалось. Сезонности обострений и влияния провоцирующих факторов (аллергенов, раздражителей, пищевых продуктов) не прослеживалось. Количество элементов сыпи (папул красновато-коричневого цвета, корок желтовато-серого цвета) прогредиентно увеличивалось, постепенно вовлекая в процесс кожу лица (лоб, височные области), туловища. В то же время кожа задней поверхности шеи, области локтевых и подколенных складок, сгибательных поверхностей голеностопных и лучезапястных суставов оставалась свободной от высыпаний. Жалобы на зуд все также отсутствовали. Ребенок продолжал находиться под наблюдением дерматолога по месту жительства, периодически получая терапию топическими кортикостероидами без эффекта.

В январе 2021 года, в возрасте 4 лет, при диспансерном наблюдении в общем анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 50 г/л, со стороны остальных показателей – без отклонений. Исследование обмена железа не проводилось, но педиатром были назначены препараты железа с незначительным эффектом. В марте 2021 года при осмотре ребенка мать заметила дефекты теменной и височной костей черепа. В мае 2021 года стала нарастать слабость, бледность кожных покровов, снижение аппетита у ребенка. По рекомендации педиатра 28.05.2021 г проведено УЗИ периферических лимфатических узлов: с обеих сторон шеи - увеличенные лимфатические узлы до 14 x 8 мм справа, 17 x 8 мм слева с неровным утолщением, снижением эхогенности; подмышечные лимфатические узлы до 6 x 3 мм, паховые до 12 x 5 мм справа, 11 x 8 мм слева, однородной структуры.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием 01.06.21 - легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Обнаружены признаки гидроперикарда, гепатомегалия (вертикальный размер правой доли печени - 136 мм, +36 мм из-под ребра), очаговые образования не определялись, вне-/внутрипеченочные протоки не изменены. Спленомегалия (вертикальный размер селезенки - 106 мм, +28 мм из-под ребра). Обнаружено небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости и полости таза. Литический очаг в области правой подвздошной кости 8 x 14 x 14 мм. Множественные литические очаги и зоны деструкции в костях свода черепа, наиболее выраженные изменения на уровне чешуи височных костей со вздутием. Зоны литических изменений верхнечелюстных пазух, двусторонний катаральный гайморит. Гипоплазия интракраниальной части позвоночной артерии.

С целью дообследования, уточнения диагноза и определения тактики лечения ребенок был направлен в НИИ ДОиГ. При поступлении в июне 2021 г. состояние тяжелое, субфебрилитет, обращали на себя внимание гепатоспленомегалия, пастозность мягких тканей бедер, отек мошонки, увеличение окружности живота (59 см). Высыпания на коже лица, волосистой части головы, туловища были представлены эритемой, папулами красновато-коричневого цвета диаметром от 0,2 до 0,4 см, желтовато-серыми корками (рис.1-3).

При обследовании в условиях НИИ ДОиГ 17.06.2021 г по данным УЗИ определялась свободная жидкость в брюшной полости в умеренном количестве, забрюшинные лимфатические узлы патологически не изменены, дополнительные объемные образования не определялись. Печень - увеличена (КВР - 133 мм, ЛД - 56 мм), углы печени сглажены. Паренхима повышенной эхогенности, структура однородная без очаговых образований. Сосудистый рисунок обеднен. Диаметр воротной вены 6 мм. Внутрипеченочные и внепеченочные протоки не расширены. Селезенка - увеличена (100 x 46 мм), структура без очаговых изменений. Селезеночная вена расширена до 8 мм. Ультразвуковые признаки патологии со стороны желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, яичек не выявлены.

При проведении радиоизотопного исследования с ^{99m}Tc 22.06.2021 г. на обзорных сцинтиграммах определялись очаги пониженного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области костей свода черепа. Определяется повышенное накопление РФП в области костей таза. В других отделах скелета - без видимой очаговой патологии. Отмечены очаговые изменения литического характера в костях черепа.

По данным миелограммы признаков гистиоцитарной инфильтрации не было, но с учетом результатов общего анализа крови (лейкоциты $1,55 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,45 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 93×10^9 /л, нейтрофилы $0,5 \times 10^9$ /л) в соответствии с протоколом LCN III констатирована костномозговая недостаточность – вовлечение костного мозга при ГКЛ.

В биохимическом анализе крови (11.06.2021 г) обращало внимание снижение общего белка до 56 г/л, альбумина до 29 г/л. Показатели трансаминаз, мочевины, мочевой кислоты, электролитов были нормальными.

23.06.2021 г. проведена биопсия кожи с элементами сыпи. По результатам гистологического заключения в сосочковой дерме - плотный инфильтрат из гистиоцитов со светлой цитоплазмой и инвагинацией ядерной мембраны, лимфоцитов и плазматических клеток. При иммуногистохимическом исследовании определялась экспрессия CD1a, лангергина.

На основании комплексного лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз: Мультисистемный, многоочаговый гисти-

оцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, височных костей, правой подвздошной кости, верхнечелюстных пазух, лимфатических узлов шеи, паховых, подмышечных с обеих сторон, органов риска (печень, селезенка, костный мозг). Группа высокого риска.

С июня 2021 г. была начата терапия по протоколу LCH III. Первый инициальный курс ПХТ (преднизолон, винбластин) был проведен с 11.06.2022 по 20.07.2022 гг., параллельно проводилась инфузионная терапия, заместительные трансфузии альбумина. После завершения 6-недельного курса терапии выполнены УЗИ и сцинтиграфия с ^{99}Tc первично вовлеченных зон, по результатам которых отмечена стабилизация размеров литических очагов в костях, уменьшение размеров печени и селезенки; при осмотре – существенный регресс элементов сыпи, уменьшение размеров живота.

С учетом инициальной стратификации больного в группу высокого риска, дальнейшее лечение по протоколу LCH III предполагало введение метотрексата 500 мг/м^2 наряду с винбластином и преднизолоном. Терапия метотрексатом проведена с 30.07.2021 г. по 11.09.2021 г. Лечение ребенок переносил тяжело, в постхимиотерапевтическом периоде развилась аплазия кроветворения, требовавшая проведения заместительной терапии эритроцитной массой, тромбоконцентратом; на фоне лейкопении IV степени присоединился инфекционный синдром (микробиологические исследования крови не выявили роста возбудителя). Проводимая комплексная интенсивная терапия с включением меропенема, линезолида, амикацина, вориконазола, стимуляции лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) позволила улучшить состояние больного, восстановить уровень лейкоцитов до нормальных значений, купировать инфекционные эпизоды.

При проведении контрольных обследований после завершения терапии метотрексатом по результатам сцинтиграфии с ^{99}Tc (16.09.2021 г.) отмечено прогрессирование ГКЛ в виде появления новых очагов повышенного накопления РФП в области нижне-грудных и поясничных позвонков, костях таза и проксимальных отделах бедренных костей; неравномерно повышенное накопление РФП было в рукоятке грудины, проксимальных отделах плечевых костей предплечий. Но в инициально пораженных костях свода черепа произошло снижение уровня накопления РФП.

По данным УЗИ 13.09.2021 г. также отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров печени и селезенки, увеличения размеров лимфатических узлов в области ворот селезенки.

С учетом полученных инструментальных данных, констатировано прогрессирование ГКЛ и пациент был переведен на вторую линию терапии – цитарабин $500 \text{ мг/м}^2 \times 2 \text{ р/сут}$ и кладрибин (2-CdA) 9 мг/

$\text{м}^2/\text{сут}$ с 1 по 5 день терапии. Терапия по выбранной схеме начата 20.09.2021 г. На 8 день 2 курса терапии цитарабин+кладрибин в общем анализе крови лейкоциты составляли $0,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $19 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 89 г/л . Отмечен подъем температуры тела до 39°C . Уровень прокальцитонина крови составлял 17 нг/мл . Были взяты образцы крови для микробиологического исследования, выполнен мазок из ануса, начата антибактериальная терапия в объеме пиперациллин/тазобактам и амикацин. Через 6-8 часов отмечены признаки дыхательной недостаточности, появление одышки до 38 в минуту, что потребовало перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Проводилась стимуляция лейкопоза Г-КСФ, заместительная терапия эритроцитной взвесью и тромбоконцентратом. По данным рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не было. Тем не менее, состояние ребенка ухудшалось, нарастало число эпизодов лихорадки, в связи с чем была проведена эскалация противомикробной терапии: пиперациллин/тазобактам был заменен на меропенем, к назначениям добавлен вориконазол.

По данным микробиологического исследования мазка из ануса – рост *Pseudomonas spp* 1×10^5 , с учетом чувствительности возбудителя меропенем был заменен на цефтазидим+авибактам, к терапии добавлен колистин. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась лихорадка до фебрильных цифр, нарастали явления сепсиса, в крови – рост прокальцитонина до 37 нг/мл , С-реактивного белка до 136 мг/л , в связи с чем было принято решение о проведении экстракорпоральных методов детоксикации. Выполнены 3 сорбционных сеанса с применением детоксикационных колонок. Проведенная терапия оказалась эффективной, позволила купировать септическое состояние. Восстановление лейкоцитов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечено к 12.10.21, купирование лихорадки – к 14.10.22, нормализация прокальцитонина и С-реактивного белка – 15.10.21.

Для оценки эффекта после проведенного лечения по схеме цитарабин+кладрибин выполнено УЗИ, по данным которого – отрицательная динамика в виде увеличения числа лимфатических узлов в воротах селезенки (визуализировалось 5 лимфатических узлов размером до 11 мм), появления единичных увеличенных лимфатических узлов в воротах печени, ультразвуковых признаков фиброза при сохраняющихся увеличенных размерах печени (косо-вертикальный размер правой доли печени – 139 мм, левой доли – 55 мм) и селезенки (113 x 49 мм).

При проведении сцинтиграфии с ^{99}Tc на сканограммах скелета - очаги повышенного накопления РФП в костях черепа, костях таза, грудины и неравномерное повышение накопления РФП в области проксимальных отделов плечевых, бедренных костей и костей предплечий, а также в области ниж-

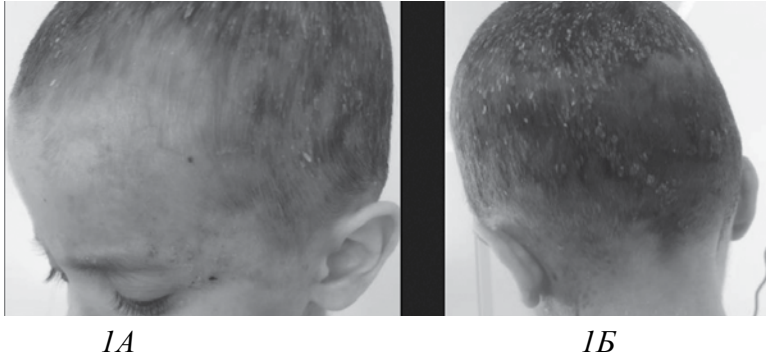


Рис 1А и 1Б состояние кожи головы до начала лечения

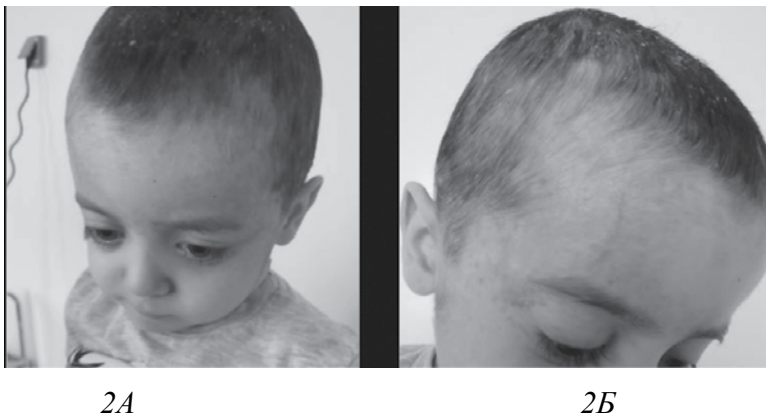


Рис 2А и 2Б – состояние кожи головы после 2х недель терапии – разрешение элементов сыпи.

не-грудных позвонков. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается уменьшение уровня накопления РФП в области костей черепа. Появилось неравномерное повышение накопления РФП в области отдельных ребер слева. В других отделах - без существенной динамики.

В связи с отсутствием эффекта после проведенного противоопухолевого лечения, тяжелыми осложнениями постхимиотерапевтического периода и высоким риском развития фатальных осложнений при проведении полихимиотерапии (ПХТ), сохраняющейся органной дисфункцией (гипоальбуминемия, требующая заместительных трансфузий альбу-

мина 2 р/нед; лейкопения III ст, тромбоцитопения IV ст, анемический синдром III ст) было принято решение о невозможности продолжения химиотерапии. Для определения возможности проведения терапии BRAF-ингибитором вемурафенибом предпринята попытка проведения молекулярно-генетического исследования на гистологических блоках инициальной биопсии, но оставшийся объем материала оказался недостаточным для проведения исследования. Проведение биопсии появившихся по данным УЗИ лимфатических узлов в брюшной полости или очагов костной деструкции было сопряжено с высокими хирургическими и анестезиологически-

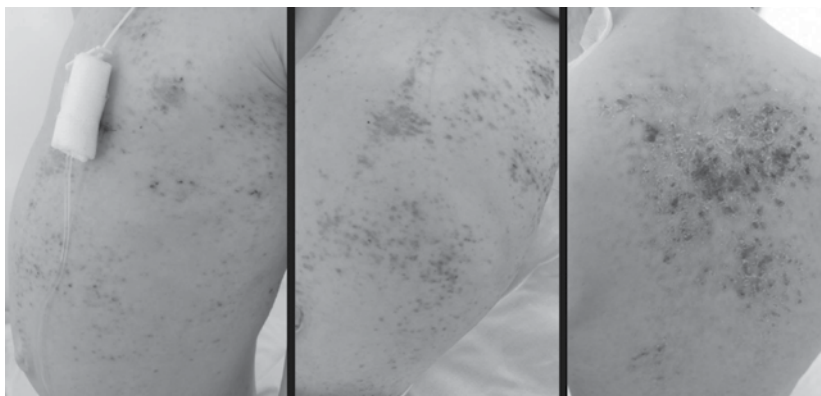


Рис.3. Состояние кожи живота и спины до начала лечения (на момент поступления в июне 2021 г.)

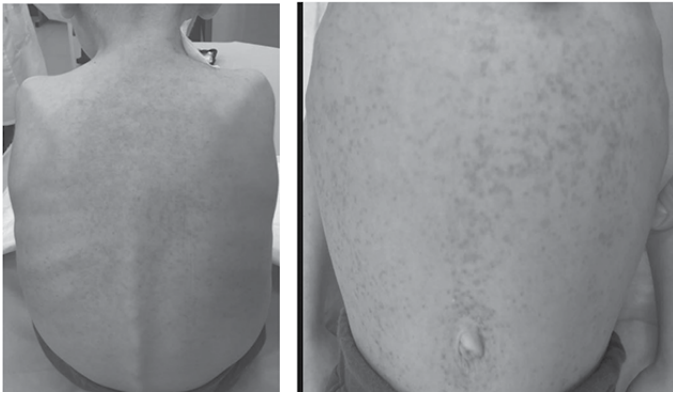


Рис. 4 Состояние кожи живота и спины до начала терапии вемурафенибом.

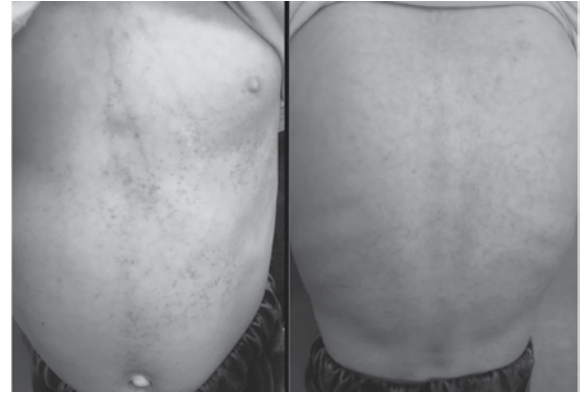


Рис. 5 Состояние кожи живота и спины спустя 6 месяцев приема вемурафениба.

ми рисками, ввиду тромбоцитопении, требовавшей проведения заместительной коррекции тромбоконцентратом, лейкопении (лейкоциты по данным общего анализа крови составляли $1,5 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющегося белковосинтетического дефицита (общий белок по данным биохимического анализа крови 58 г/л, альбумин 28 г/л, несмотря на заместительную терапию альбумином).

Учитывая неизвестный молекулярно-генетический статус заболевания, прогрессию ГКЛ на фоне проводимого лечения, наличие сочетанных соматических осложнений, но описанной достаточно высокой частоте (60%) мутаций в гене BRAFV600E при ГКЛ было принято решение об эмпирической терапии BRAF-ингибитором вемурафенибом. Данное решение было закреплено решением консилиума врачей.

Пациент начал прием вемурафениба в монорежиме в ноябре 2021 г. В течение 1 мес терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения элементов сыпи, снижения частоты трансфузий тромбоконцентрата, альбумина (рис.4-5). На втором месяце терапии показаний к трансфузиям тромбоконцентрата и альбумина не было.

Лечение больной переносит хорошо. Нежелательные явления и осложнения терапии не отмечены. При контрольном обследовании через 6 мес. от начала терапии вемурафенибом (май 2022 г.) в общем анализе крови лейкоциты $3,39 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,69 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 110 г/л, тромбоциты $150 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $1,93 \times 10^9/\text{л}$. Показатели биохимического анализа крови – в пределах референсных значений. По данным УЗИ органов брюшной полости печень остается увеличенной, косо-вертикальный размер правой доли печени – 130 мм, левой доли – 41 мм, паренхима стала более однородной, эхогенность средняя. Контуры ровные, четкие. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь в объеме не увеличен, 64 x 19 мм, просвет анэхогенный, стенки не утолщены. Селезенка увеличена в размерах - 131 x 45 мм, паренхима средней эхогенности, контуры ровные. При КТ

и скинтиграфии с ^{99}Tc отмечается восстановление большинства литических дефектов теменных, височных, верхнечелюстных, лобной, основной костей. Костная структура пораженных костей неоднородно уплотнена. Сохраняются литические очаги в теменных (до 14 мм справа, 11 мм слева) и лобной (несколько мелких очажков до 3 мм с зоной склероза по периферии) костях.

Таким образом, после 6 мес. терапии можно констатировать частичный эффект на фоне проводимой терапии вемурафенибом в монорежиме. Больной продолжает лечение.

Обсуждение

Высокая эффективность терапии больных с впервые установленным диагнозом ГКЛ обусловлена улучшением диагностики и разработкой рискадаптированных режимов терапии. Тем не менее, лечение рецидивов ГКЛ представляет собой сложную задачу. Программы полихимиотерапии второй линии, основанные на применении кладрибина, являются весьма токсичными.

По мере изучения молекулярно-биологических особенностей ГКЛ оказалось, что в 60% случаев обнаруживается мутация BRAFV600E, которая стала мишенью для действия таргетного препарата вемурафениб. Мутация BRAFV600E является активирующей и приводит к быстрому повышению активности RAF-киназы и последующей активации сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK-MAP. В настоящее время опыт применения вемурафениба при ГКЛ ограничен описанием нескольких клинических наблюдений, но результаты, весьма обнадеживающие [7].

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость большей онкологической настороженности со стороны врачей-дерматологов, особенно при неэффективности проводимого лечения, назначенного по поводу неопухолевой кожной патологии (атопического дерматита, псориаза и др), которая может напоминать кожные поражения ГКЛ.

Нетипичный для атопического дерматита анамнез заболевания, клиническая картина, отсутствие эффекта от топических кортикостероидов и эли-

минационной диеты заставили усомниться в диагнозе. Превалирование поражения одного органа, в данном случае кожи, без развернутой клинической симптоматики заболевания привело к диагностической ошибке. Однако, изначально обращают на себя внимание: нехарактерная для атопического дерматита локализация сыпи, как в первом, так и втором возрастном периоде (интактные крупные складки), нетипичная окраска элементов (красно-коричневая, бордовая), отсутствие у пациента 4-х лет в клинической картине инфильтрации, лихенизации, эксфолиаций, очагов гипо- или гиперпигментации в зоне разрешившихся высыпаний, симптома Денни-Моргана (Dennie-Morgan) – продольной складки нижнего века, отсутствие такого патогномичного симптома для атопического дерматита как зуд в течении всего периода болезни, наконец - отсутствие эффекта от местного применения глюкокортикостероидов. Дифференциальный диагноз при атопическом дерматите традиционно проводят с себорейным, пеленочным, аллергическим контактным дерматитом, обыкновенными ихтиозом и псориазом, микробной экземой, розовым лишаем Жибера, герпетическим дерматитом Дюринга, синдромом Вискотта-Олдрича, десквамативной эритродермией Лейнера-Муссу, однако онкологическая настороженность требует проведения дифференциального диагноза и с ГКЛ.

Длительный анамнез ГКЛ (2 года) способствовал

диссеминации опухолевого процесса, в результате на момент постановки диагноза ГКЛ был уже много-системным, многоочаговым с поражением органов риска. Подобная распространенность ГКЛ является фактором неблагоприятного прогноза с вероятностью гибели пациента в 20% случаев. Терапия первой линии по протоколу LCH III оказалась неэффективной. Попытка терапии второй линии по схеме цитарабин+кладрибин сопровождалась развитием жизнеугрожающих осложнений без противоопухолевого эффекта. В качестве терапии третьей линии был рассмотрен вемурафениб, который позволил получить противоопухолевый эффект. Больной будет продолжать терапию, поскольку рекомендаций по оптимальной продолжительности лечения вемурафенибом в настоящее время нет.

Конфликты интересов отсутствуют

Источник финансирования: Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. Jolie Krooks, Milen Minkov, Angela G. Weatherall, Boca Raton. Langerhans cell histiocytosis in children History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis J.Am.Acad.Dermatol. – vol.78.-N6.-1035-1044
2. Валиев Т.Т., Махонова Л.А., Ковригина А.М. и др. Случай врожденного лангергансоподобного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология. 2011. Т. 6. № 2. С. 19-23.
3. Haupt R., Minkov M., Astigarraga I. et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013.-vol.60.- 175-184.
4. Li Z., Yanqiu L., Yan W. et al. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. *Int.J.Dermatol*. 2010.-vol.49. – 1169-1174
5. Sidharth Totadri, Deepak Bansal, Amita Trehan et al. The 5-year EFS of Multisystem LCH with risk-organ involvement is suboptimal: a single-center experience from India. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*-2016;38(1).-1-5
6. DU Y, Xiong H, Li H. et al. Recurrent and Refractory Langerhans Cell Histiocytosis in Children Treated with the Combination of Cladribine and Cytarabine. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Jun;30(3):943-949.
7. Hogstad B, Berres ML, Chakraborty R. et al. RAF/MEK/extracellular signal-related kinase pathway suppresses dendritic cell migration and traps dendritic cells in Langerhans cell histiocytosis lesions. *J Exp Med*. 2018 Jan 2;215(1):319-336
8. Heisig A., Sörensen J., Zimmermann S.Y. et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget*. 2018 Apr 24;9(31):22236-22240.

Бессмельцев С.С., Жигулева Л.Ю.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

СОСТОЯНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ПОДВЕДОМСТВЕННЫХ ФМБА РОССИИ, ПО ОКАЗАНИЮ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В 2021 ГОДУ

Резюме. Основанием для проведения настоящего исследования явились изменения в нормативно-правовой базе ФМБА, передача руководства его деятельностью непосредственно Правительству РФ, утверждение главного внештатного специалиста-гематолога из числа ведущих специалистов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Возникла необходимость оценки состояния и результатов деятельности медицинских организаций гематологического профиля, подведомственных ФМБА России, что явилось целью настоящего исследования. Предварительно были разработаны критерии оценки и отчетная форма, которая направлена специалистам-гематологам, ответственным за оказание гематологической помощи в федеральных округах. На основании разработанных критериев проведена оценка структуры, состояния и деятельности медицинских организаций гематологической помощи в 2021 году. Установлено, что гематологическая служба ФМБА России располагает 152 гематологическими койками, план по пролеченным больным перевыполняется, план по ВМП выполняется на 100%. О положительных результатах деятельности свидетельствуют отсутствие очередей на плановую

госпитализацию, отсутствие осложнений после стационарных или амбулаторных манипуляций и операций и обоснованных обращений и жалоб населения на качество медицинской помощи. В то же время выявлены недостатки структуры: кадровый дефицит врачей и средних медицинских работников; отсутствие в некоторых медицинских организациях современных высокотехнологичных методов обследования; недостатки в гемотрансфузионной поддержке; не проводится диспансерное наблюдение больных, не анализируются летальные случаи и др. Разработаны конкретные непосредственные и перспективные мероприятия, направленные на совершенствование организации медицинской помощи по профилю «гематология» в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России. Дальнейший мониторинг состояния и результатов деятельности медицинских организаций гематологической помощи, координация их деятельности между собой будет способствовать совершенствованию организации и качества медицинской помощи.

Ключевые слова: структура, показатели деятельности, медицинские организации, подведомственные ФМБА России, гематологическая помощь.

Bessmeltsev S.S. Zhiguleva L. Yu.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia

STATUS AND PERFORMANCE RESULTS OF MEDICAL HEMATOLOGICAL INSTITUTIONS UNDER THE FEDERAL MEDICAL-BIOLOGICAL AGENCY OF RUSSIA IN 2021

Abstract. This study is induced by amendments in the legal and regulatory setting of the Federal Medical-Biological Agency (FMBA), which now reports directly to the Government of the Russian Federation, while the position of the Chief External Hematologist is taken by a leading specialist of the Federal State Budget Institution Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology (RSRIHT) under the FMBA of Russia. A demand arose to assess status and performance results of medical hematological institutions supervised by the FMBA of Russia, which became the goal of this study. First we developed assessment criteria and a reporting form to be filled out by specialists in charge of hematological care in federal districts. Those criteria were later used to assess the structure, condition and activities of medical hematological institutions in 2021. It has been identified that hematological service of the FMBA of Russia has 152 hematological patient capacity; the target indicators for treated patients are outstripped, and high-tech medical care targets are 100% hit. Positive outcomes of effective activities

are proved by no waiting lists for planned hospitalization, no complications after inpatient or outpatient manipulations and surgeries, no validated claims and complaints about quality of medical care from the public. However, the study also revealed several weaknesses of the system, among which are: personnel shortage of physicians and paramedics; lack of modern high-tech examination methods in some medical institutions; deficiencies in blood transfusion support; no follow-up monitoring of patients, no analysis of lethal cases, etc. As a result, we developed specific short-term and long-term measures focused on improvement of medical care in hematological institutions under the FMBA of Russia. Further monitoring of status and performance results of medical hematological institutions, as well as coordination of their operations will promote improved organization and quality of medical care.

Key words: structure, performance indicators, medical institutions under the Federal Medical-Biological Agency of Russia, hematological care.

Введение. Анализ динамики показателей состояния и результатов деятельности медицинских организаций является важнейшим условием оценки эффективности оказания того или иного вида медицинской помощи и разработки управленческих решений, направленных на совершенствование организации соответствующих служб здравоохранения, а также медико-санитарной и медико-социальной помощи в целом. Специализированная медицинская помощь по профилю «гематология» относится к числу наиболее высокочрезвычайных и ресурсоемких отраслей здравоохранения, что обусловлено высокой стоимостью лечебно-диагностических технологий, потребностью в высококвалифицированном персонале, агрессивностью терапии и не всегда реальной возможностью достижения результата – выздоровления пациента. Указанное особенно относится к медицинской помощи при злокачественных новообразованиях лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (ЗНО системы крови), апластической анемии, наследственных и других тяжелых болезнях системы крови. Распространенность опухолей системы крови во всем мире увеличивается, уровень смертности снижается медленно, а при некоторых ЗНО растет. В России за период 2001-2020 г.г. первичная заболеваемость ЗНО системы крови возросла почти на 23%: с 10,9 до 13,4 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель), уровень распространенности увеличился более, чем в 2 раза: с 70,1 до 153,2 на 100 тыс. населения, а уровень смертности снизился только на 10% (с 7,2 до 6,54 на

100 тысяч) [1, 2]. Вышеизложенное свидетельствует о больших экономических потерях общества, обусловленных ЗНО системы крови. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение организации и качества гематологической помощи на территориях с наличием отраслей промышленности с особо опасными для здоровья человека условиями труда, в том числе на объектах и территориях закрытых административно-территориальных образований, которые находятся в ведении Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России).

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.12.2020 № 2289 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» [3] руководство деятельностью Федерального медико-биологического агентства (далее – Агентство) передано непосредственно Правительству Российской Федерации (ранее эту функцию осуществлял Минздрав РФ). Указанное потребовало пересмотра нормативно-правовой базы, внесения некоторых изменений в нормативно-управленческую документацию. В частности, внесены изменения в Положение о ФМБА России, утвержденное Постановлением Правительства РФ от 11.04.2005 № 206 «О Федеральном медико-биологическом агентстве» [4], обновлен Приказ о главных внештатных специалистах ФМБА России [5].

К полномочиям ФМБА России относятся, наряду с организацией деятельности службы крови, обеспечением безопасности донорской крови и ее ком-



Рисунок 1. Служба главного внештатного специалиста гематолога ФМБА России

понентов, организацией и пропагандой донорства и др., также и медико-санитарное обеспечение, в том числе первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь (ВМП), скорая, в том числе скорая специализированная, включая медицинскую эвакуацию, медицинская помощь и паллиативная медицинская помощь, оказываемые федеральными государственными учреждениями, находящимися в ведении Агентства. В настоящее время в ведении Агентства находятся следующие федеральные государственные организации, оказывающие специализированную (в том числе высокотехнологичную) медицинскую помощь по профилю «гематология»: ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России), ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови (ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России), Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). Приказом ФМБА России от 16.12.2022 № 366 «О главных внештатных специалистах Федерального медико-биологического агентства» утвержден главный внештатный специалист-гематолог из числа ведущих специалистов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Служба главного внештатного специалиста гематолога ФМБА России включает 8 федеральных округов (рисунок 1).

Основными функциями главного внештатного специалиста гематолога являются сбор и анализ информации о состоянии профильного медицинского направления на обслуживаемой территории и в организациях в установленной сфере деятельности; подготовка предложений по совершенствованию профильного медицинского направления, участие в осуществлении мероприятий ведомственного контроля качества медицинской деятельности, подготовка предложений по совершенствованию методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний,

медицинской реабилитации, участие в анализе показателей отчетов по форме федерального и отраслевого статистического наблюдения, представляемых медицинскими организациями, подведомственными ФМБА России и др., что явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования. Оценка состояния и результатов деятельности медицинских организаций гематологического профиля, подведомственных ФМБА России.

Материалы, методы и организация исследования.

Проводился анализ структуры, основных направлений деятельности и результатов оказания гематологической помощи в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России за 2021 год. Предварительно были разработаны оцениваемые показатели, критерии оценки деятельности медицинских организаций, оказывающих гематологическую помощь, и целевые показатели ее результативности (для составления в дальнейшем «дорожной карты»). Проведено совещание с окружными специалистами, ответственными за оказание медицинской помощи по профилю «гематология» в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России, им разслан перечень показателей деятельности, подлежащих анализу, и отчетная форма. В связи с пандемией коронавирусной инфекции выезды главного специалиста на места для ознакомления со структурой и деятельностью медицинских организаций в 2021 году не проводились, но заседания профильной комиссии при главном специалисте-гематологе проводились не реже 1 раза в квартал в режиме онлайн, что позволяло оперативно решать все вопросы, возникающие при сборе и представлении отчетных данных. Регулярно обсуждались насущные проблемы по телефону или в режиме онлайн, осуществлялась консультативная помощь, методическая поддержка.

Результаты и обсуждение.

В таблице 1 представлены некоторые количественные показатели, характеризующие структуру гематологической службы ФМБА России.

Таблица 1

Показатели структуры гематологической службы ФМБА России

№ п/п	Показатели	Значения показателей
1	Количество гематологических отделений	6
2	Количество отделений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и костного мозга	3
3	Количество дневных стационаров	1
4	Общее количество коек в гематологических отделениях	152
5	Количество фиксированных специализированных коек в других стационарах (терапевтических)	32
6	Количество коек в отделениях трансплантации костного мозга	18
7	Количество коек в дневном стационаре	20
8	Число амбулаторных гематологических кабинетов	10

Как показано в таблице 1, общее количество коек в гематологических отделениях – 152. В структуре гематологической помощи ФМБА России не только медицинские организации, имеющие гематологические отделения и/или кабинеты, но и организации, имеющие лишь специализированные гематологические койки в терапевтических отделениях. Таких коек всего 32: 18 – в Уральском ФО, 14 – в Сибирском ФО. Отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и костного мозга имеются только в федеральных государственных организациях (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России - 1; ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России – 1; ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – 1) с общим числом коек – 18.

Гематологическая помощь в амбулаторных условиях оказывается в 10 гематологических кабинетах, из них 1 - в МСЧ № 31 Уральского ФО, 1 - в ФГБУЗ № 51 Сибирского ФО, 4 - в ФГБУ РосНИИГТ, 4 - в ФГБУН КНИИ ГПК. Дневной стационар имеется только в ФГБУН КНИИ ГПК.

Не во всех федеральных округах есть врачи-гематологи, ответственные за оказание медицинской помощи по профилю «гематология». В указанных медицинских организациях обязанности врача, ответственного за оказание медицинской помощи по

профилю «гематология», возложены на терапевтов. При подозрении на гематологические заболевания в таких организациях пациенты направляются в медицинские организации МЗ РФ, имеющие гематолога. Такая ситуация не способствует повышению качества и результативности специализированной медицинской помощи, не позволяет получить достоверную статистическую информацию для анализа деятельности службы.

Анализ кадрового состава службы свидетельствует о наличии ряда проблем (таблица 2). При сравнительно высоком уровне квалификации врачей-гематологов (более 50% специалистов имеют высшую, первую квалификационные категории и/или являются кандидатами медицинских наук) отмечается неполная укомплектованность штатов по физическим лицам (68,7%), особенно в амбулаторных условиях (55,4%). В то же время коэффициент совместительства в амбулаторных условиях составляет 1,03, а средняя нагрузка врача-гематолога на приеме близка к норме (3,8 при нормативе 3,0 чел./час) [6]. Отмеченное можно объяснить либо тем, что дефицит врачей не компенсируется увеличением их нагрузки (большинство врачей работают на 1 ставку) и это может создавать очереди при записи на прием, либо имеет место недоверенный учет.

Таблица 2

Кадры, укомплектованность штатов, нагрузка и квалификация врачей-гематологов в 2021 году

№ п/п	Показатели	Значения
1	Число врачей-гематологов (чел.)	47
2	Укомплектованность штатов по физическим лицам (%),	68,7
	в том числе в амбулаторных условиях (%)	55,4
3	Коэффициент совместительства,	1,13
	в том числе по амбулаторной гематологической помощи	1,03
4	Укомплектованность штатов средним медицинским персоналом по физическим лицам (%)	79,4
5	Коэффициент совместительства среднего медицинского персонала,	1,2
	в том числе по амбулаторной гематологической помощи	1,3
6	Доля врачей-гематологов, имеющих высшую квалификационную категорию (%)	32,9
7	Доля врачей-гематологов, имеющих первую квалификационную категорию (%)	12,0
8	Доля врачей-гематологов – кандидатов медицинских наук (%)	10,7
9	Доля врачей-гематологов, имеющих сертификаты по нескольким специальностям (%)	54,3
10	Средняя нагрузка врача-гематолога стационара (койки)	11,5
11	Средняя нагрузка врача-гематолога на амбулаторном приеме (чел.)	3,8

Средняя нагрузка врача-гематолога стационара несколько превышает нормативную (11,5 койки против 10 коек по нормативу).

Анализ работы специализированных гематологических отделений проводился в тех медицинских организациях, где имеются гематологические стационары или фиксированные гематологические койки в стационарах другого профиля (терапевтических): ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ФГБУН КНИИ ГПК

ФМБА России, ФГБУЗ КБ № 51 ФМБА России (ФГБУЗ Клиническая больница № 51 ФМБА России; Красноярский край, г. Железногорск, Сибирский ФО), ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России», г. Челябинск; Уральский ФО), ФГБУЗ «ЦМСЧ № 31 ФМБА России» (ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 31 ФМБА России», г. Новоуральск, Свердловской области; Уральский ФО) (таблица 3).

Таблица 3

Показатели деятельности гематологических стационаров за 2021 г.

№ п/п	Показатели	Значения
1	Число пролеченных больных (чел.)	6451
2	Процент выполнения плана по пролеченным больным (%)	103,1
3	Процент выполнения плана по ВМП (в медицинских организациях, оказывающих ВМП: ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России) (%)	100,0
4	Средняя длительность пребывания пациента на койке (дни)	9,8
5	Среднее число дней занятости койки в году (дни)	301,3
6	Процент выполнения койко-дней по плану (%)	92,1
7	Оборот койки (дни)	28,9
8	Доля повторных госпитализаций (%)	46,0
9	Число проведенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и костного мозга,	152
	в том числе: аутологичных трансплантаций;	134
	аллогенных трансплантаций	18
10	Больничная летальность (%)	1,5

Процент выполнения плана по пролеченным пациентам превысил 100%. Полностью выполнен план по ВМП. В 2021 году осуществлено 152 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и костного мозга, в том числе 134 аутологичных и 18 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток.

План койко-дней выполнен на 92,1%, что связано с новой коронавирусной инфекцией (госпитализаций было меньше, чем обычно). Средняя длительность пребывания пациента на койке составила 9,8 дня. Данный показатель варьировал от 5,1 дня до 14,9 дней. Такая разница показателей (в 2,9 раза) требует отдельного анализа (возможно, экспертной оценки качества медицинской помощи), так как не может быть объяснена различной нозологической структурой госпитализированных: в медицинской организации с минимальной длительностью пребывания пациента на койке и в медицинской организации с максимальным показателем пребывания на койке от 95% до 98% госпитализаций летальность составила 1,5%. Данные о летальности и ее структуре представили не все медицинские организации, что не позволило провести достоверный анализ. В то же время обращает на себя внимание большой разброс данного показателя от 0,23% до 4,9%. В медицинской организации с наибольшей средней продолжительностью пребывания пациента на койке отмечена недостаточная трансфузионная поддержка. Возможно, это одна из причин более высокой летальности в указанной медицинской организации. Однако данное предположение нуждается в проверке.

В структуре госпитализаций (таблица 4) преобладают лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) - 62,9% во всех медицинских организациях, кроме ФГБУЗ ЦМСЧ № 31 (г. Новоуральск), где половина госпитализаций (51,0%) обусловлена болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм (первичная иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия) Миелопролиферативные новообразования (МПН) имеют существенно меньшую долю в структуре госпитализаций (14,8%).

Большинство госпитализаций обусловлено злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Структура госпитализаций по нозологиям в 2021 г.

Таблица 4

Медицинские организации	Число и структура госпитализаций по нозологиям					
	Всего пролечено (чел.)	в том числе ЛПЗ (%)	в том числе МПН (%)	острые лимфо-бластные лейкозы (%)	острые миелоидные лейкозы (%)	болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (%)
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России	2205	65,0	25,0	-	-	10,0

ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России	2646	77,0	-	12,0	11,0	-
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	670	75,0	12,0	5,0	8,0	-
ФГБУ № 51 ФМБА России (Красноярский край, г. Железногорск СФО)	320	72,0	23,0	-	-	5,0
ФГБУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России (г. Новоуральск УФО)	429	36,0	13,0	-	-	51,0
ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (г. Челябинск, УФО)	181	52,5	15,5	-	-	32,0
Итого	6451	62,9	14,8	2,8	3,2	16,3

Данные, представленные врачами, ответственными за оказание медицинской помощи по профилю «гематология», не позволяют провести достоверный анализ диспансеризации. Диспансерное наблюдение пациентов гематологического профиля проводится не во всех федеральных округах. В большинстве специализированных медицинских организаций гематологического профиля проводятся консультативные приемы, а выявленные больные направляются для диспансерного наблюдения в медицинские организации Минздрава РФ (городские, областные, краевые, республиканские медицинские организации). Такая ситуация в Москве в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), в Кирове в ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России, в Санкт-Петербурге в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и в ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России («Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России»). На наш взгляд, целесообразным представляется организация диспансерного наблюдения за пациентами, страдающими заболеваниями системы крови, в медицинских организациях ФМБА России. Смысл и цель диспансерного наблюдения для граждан, имеющих ЗНО системы крови или высокий риск их развития – это достижение заданных значений параметров физикального, лабораторного и инструментального обследования; коррекция факторов риска развития заболевания; предупреждение рецидивов заболевания; снижение числа обращений к врачу и госпитализаций; повышение

качества жизни и снижение числа предотвратимых смертей. В связи с этим, пациенты, получающие медицинскую помощь в медицинских организациях ФМБА России, должны иметь возможность и в последующем наблюдаться в них же.

В таблицу 5 внесены показатели, полученные при расчете данных ФГБУ № 51 ФМБА России (Красноярский край, г. Железногорск; Сибирский ФО), ФГБУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России (г. Новоуральск, УФО) и ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Северо-Западный ФО). Оценивая показатели, представленные в таблице 5, необходимо отметить неполноту охвата пациентов диспансерным наблюдением (62,3%). Очевидно, часть пациентов поступает для диспансерного наблюдения в городские, областные, краевые, республиканские медицинские организации. Об этом же может свидетельствовать процент верификации диагнозов (91,0%): не во всех медицинских организациях ФМБА России существуют современные методы диагностики (иммунофенотипирование, иммуногистохимия и др.), верификация диагноза в таких случаях осуществляется в медицинских организациях Минздрава РФ. В то же время отмечается относительно невысокий показатель одногодичной летальности при злокачественных новообразованиях системы крови (9,5%). Указанное свидетельствует о том, что в большинстве случаев диагностика осуществляется своевременно. По России данный показатель составил в 2021 г. 21% [7].

Таблица 5

Показатели деятельности медицинских организаций гематологического профиля ФМБА в амбулаторных условиях

№ п/п	Показатели	Значения
1	Всего состоит на д/у на конец отчетного года (чел.)	3463
2	Состояло на начало отчетного периода(чел)	3152
3	Вновь выявлено (чел)	487
4	Снято с д/у	176

ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

5	Процент морфологически верифицированных диагнозов	91,0
6	Полнота охвата диспансерным наблюдением (%)	62,3
7	Своевременность постановки на д/учет (дни)	5,7
8	Доля пациентов с лимфомами, выявленных в IV стадии (%)	25,2
9	Летальность на 1 году после установления диагноза (%)	9,5
10	Общая летальность пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением (%)	6,7
11	Доля инвалидов по основному заболеванию (%)	41,8
12	Доля лиц, впервые признанных инвалидами в отчетном году (%)	21,3

Данные о качестве и организации специализированной медицинской помощи, представленные в таблице 6, свидетельствуют о том, что направляющие медицинские организации достаточно осведомлены о симптоматике заболеваний системы крови и расхождение диагноза направления с диагнозом врача гематологического кабинета составляет всего 11,5%. В то же время разброс данного показателя велик, что снижает достоверность представленных данных (в медицинских организациях гематологической помощи Санкт-Петербурга данный показатель стабилен и колеблется от 20,4% до 30,3%) [8]. Летальность пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в амбулаторных условиях, составляет 6,7%, что превышает российский

показатель 2021 года – 4,4% [7]. При направлении в стационар средний срок планового поступления пациента на стационарное лечение составляет 4,4 дня, что в пределах допустимого.

В медицинских организациях гематологического профиля проводится контроль качества медицинской помощи: в 2021 году экспертная оценка проводилась в 20,5% случаев оказания медицинской помощи. За отчетный период расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, посттрансфузионных осложнений, осложнений после стационарных или амбулаторных манипуляций и операций и обоснованных обращений и жалоб населения на качество медицинской помощи в анализируемых медицинских организациях не было.

Таблица 6

Некоторые показатели, характеризующие организацию и качество медицинской помощи

№ п/п	Показатели	Значения
1	Процент расхождения диагнозов направившей организации и гематологического кабинета (%)	11,5
2	Среднее число дней, прошедшее от направления до осуществления консультации гематолога	7,7
3	Процент расхождения диагнозов гематологического кабинета и гематологического отделения	2,7
4	Число дней, прошедшее от направления до даты поступления пациента в стационар	4,4
5	Средняя длительность пребывания пациента в приемном отделении при плановой госпитализации (мин)	31,4
6	Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов	0
7	Доля случаев оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гематология», подвергнутых экспертной оценке за отчетный период (%)	20,5
8	Количество (при наличии) обоснованных жалоб пациентов на ненадлежащий уровень качества медицинской помощи	0
9	Наличие посттрансфузионных осложнений	0

Заключение. Для оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в ФМБА России имеются специализированные койки, высококвалифицированные специалисты. Федеральные медицинские организации, подведомственные ФМБА России, осуществляют ВМП, план по которой выполняется на 100%. О положительных результатах работы свидетельствует, в частности, невысокий показатель одногодичной летальности при злокачественных новообразованиях системы крови (9,5%), отсутствие очередей на плановую госпитализацию, отсутствие осложнений после стационарных или

амбулаторных манипуляций и операций и обоснованных обращений и жалоб населения на качество медицинской помощи. В то же время выявлены недостатки структуры:

- не во всех медицинских организациях гематологического профиля, подведомственных ФМБА России, имеются гематологические кабинеты и отделения; часть специализированных гематологических коек входят в структуру терапевтических отделений;

- отмечается кадровый дефицит врачей и среднего медицинского персонала. Поскольку не во всех

медицинских организациях гематологического профиля, подведомственных ФМБА России, имеются врачи-гематологи, их задачи в Федеральных округах выполняют терапевты;

- практически не проводится диспансеризация; большинство выявленных пациентов с болезнями крови и ЗНО системы крови в дальнейшем наблюдаются в медицинских организациях Минздрава (городских, областных, республиканских специализированных медицинских организациях, оказывающих гематологическую помощь);

- не во всех медицинских организациях гематологического профиля применяются современные высокотехнологичные методы обследования; отмечены недостатки в гемотрансфузионной поддержке;

Конкретные мероприятия, направленные на совершенствование организации и качества оказания медицинской помощи, которые необходимо провести в ближайшее время:

1. Обеспечить специализацию по гематологии для врачей-терапевтов, ответственных за оказание медицинской помощи по специальности «гематология» в Федеральных округах.

2. Разработать методические рекомендации по составлению годовых отчетов, что поможет врачам ориентироваться в показателях, требованиях к ведению первичной медицинской документации.

Перспективные мероприятия и разработки, направленные на повышение качества и совершенствование организации специализированной гематологической помощи:

1. Продолжить мониторинг и коррекцию (при необходимости) отчетных форм и показателей де-

ятельности медицинских организаций гематологического профиля ФМБА России.

2. Разработать «дорожную карту» по достижению целевых показателей деятельности с указанием сроков.

3. Разработать электронную платформу «Отчет главного внештатного специалиста гематолога ФМБА России».

4. Продолжить работу над совершенствованием нормативной базы гематологической службы ФМБА России.

Дальнейший мониторинг состояния и результатов деятельности медицинских организаций гематологической помощи, подведомственных ФМБА России, координация их деятельности будет способствовать совершенствованию организации и качества медицинской помощи.

Конфликты интересов отсутствуют.

Источник финансирования: исследование не имело финансирования.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн: Бессмельцев С.С., Жигулева Л.Ю.

Сбор и обработка данных: Жигулева Л.Ю., Бессмельцев С.С.

Предоставление материалов исследования: Жигулева Л.Ю.

Анализ и интерпретация: Бессмельцев С.С., Жигулева Л.Ю.

Подготовка рукописи: Жигулева Л.Ю.

Окончательное одобрение рукописи: Бессмельцев С.С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность) /под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2003. – 240 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) /под ред. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.
3. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 26.12.2020 № 2289 [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 20.04.2022).
4. О Федеральном медико-биологическом агентстве: Постановление Правительства РФ от 11.04.2005 № 206 (действующая редакция от 28.07.2022) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 27.09.2022).
5. О главных внештатных специалистах Федерального медико-биологического агентства: приказ ФМБА России от 16.12.2020 № 366 [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 03.10. 2022).
6. Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-гематолога, врача-инфекциониста, врача-онколога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-хирурга: приказ МЗ РФ от 06.08.2020 № 810н [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 10.10.2022).
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
8. Жигулева Л.Ю. Научное обоснование мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями системы крови: автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Москва, 2021. – 47 с.

Голенков А.К., Митина Т.А.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

ПРОБЛЕМА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ) ПО ДАННЫМ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ 21 – 23 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА, МОСКВА

Резюме

Приведены результаты анализа научных исследований, опубликованных в материалах VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России по проблеме ММ. Все публикации можно разделить на несколько направлений: эпидемиологические, фундаментально-клинические и клинические. По всем перечисленным направлениям научные работы характеризовались актуальностью и практической значимостью. Метод аутоТГСК получил свое дальнейшее развитие, касательно мобилизации ГСК, криоконсервирования, кондиционирования и последующего лечения. Наибольшее количество работ было посвящено изучению эффективности

различных программ химиотерапии (ХИТ), включающих инновационные лекарственные препараты, такие как даратумумаб, элотузумаб, иксазомиб, карфилзомиб в сочетании с бортезомибом и леналидомидом. Большой интерес для практических гематологов представляли работы, посвященные клинической характеристике больных, включающей трудные случаи диагностики и лечения. Суммируя изложенное, можно сказать, что проблема ММ, представленная в работах конгресса, успешно развивается.

Ключевые слова. множественная миелома, аутоТГСК, химиотерапия, генетика, иммунофенотипирование.

Golenkov A.K., Mitina T.A.

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

THE PROBLEM OF MULTIPLE MYELOMA (MM) ACCORDING TO SCIENTIFIC PUBLICATIONS OF THE VI CONGRESS OF HEMATOLOGISTS AND THE III CONGRESS OF TRANSFUSIOLOGISTS OF RUSSIA APRIL 21 – 23, 2022, MOSCOW

Abstract

We present the results of the analysis of scientific studies published in the proceedings of the VI Congress of Hematologists and the III Congress of Transfusiologists of Russia on the problem of MM. All publications can be divided into several directions: epidemiological, fundamental-clinical and clinical. For all the above directions, the scientific works were characterized by relevance and practical relevance. The method of autologous HSCs was further developed in terms of HSCs mobilization, cryopreservation, conditioning and

subsequent treatment. The greatest number of works was devoted to the study of the effectiveness of various chemoimmunotherapy (CIT) programs, including innovative drugs such as daratumumab, elotuzumab, ikasomib, carfilzomib in combination with bortezomib and lenalidomide. Of great interest for practical hematologists were works devoted to the clinical characteristics of patients, including difficult cases of diagnosis and treatment. Summarizing the above, we can say that the problem of MM, presented in the works of the Congress, is successfully developing.

В материалах конгресса 480 работ посвящены различным аспектам клинической гематологии без тематики по трансфузиологии и организации гематологической помощи. Среди этих работ 44 (9,1%) относятся к ММ. Распределение публикаций по темам позволяет выявить интересы авторов и актуальность изучения ММ по тем или иным направлениям. В связи с этим, анализ касался не только определения количества работ по каждому направлению, но и их содержания, включая цели и задачи исследования. Это позволяет определить их уровень и научно-практическую значимость. Представлялось интересным изучить рабо-

ты, касающиеся эффективности химиотерапии (ХИТ) при различных фазах течения ММ, так как последняя является основополагающим фактором лечения этого заболевания. Важно также подчеркнуть, что большая часть клинических исследований выполнялась на организационных основах реальной практики, что делает их оригинальными, и результаты, полученные в этих моделях, дают более точную оценку эффективности применяемой ХИТ. Было также важным изучить работы, посвященные широко применяемому методу аутоТГСК, с точки зрения новых подходов его использования. Вопросы диагностики

ММ имеют важное значение для реальной практики, поэтому интерес к работам, посвященным этой тематике, остается достаточно высоким. К ним следует отнести публикации по иммунофенотипированию опухолевых клеток и генетическому прогнозированию течения болезни. Описания клинических случаев с особенностями течения заболевания всегда представляет интерес для клиницистов. Этот тип клинических исследований отражает сочетание многих закономерностей, присущих данному заболеванию и успешное решение практических задач, как правило никогда не бывает стандартным. Особый интерес представляет анализ работ по влиянию COVID-19 на выживаемость и клиническое течение больных ММ.

Методы. Аналитический обзор научных исследований по ММ, опубликованных в материалах конгресса.

Результаты. Среди опубликованных работ по ММ наибольшее количество касается ХИТ (24,4%), аутоТГСК – 18,3%, особенностей клинического течения – 18,3%, клинико-генетического анализа – 16,3%, эпидемиологии и COVID-19 – 14,2%. Остальные работы относились к различным клинико-лабораторным аспектам данного заболевания.

По данным Московского городского гематологического центра, регистрируемая заболеваемость ММ с 2011 по 2019 г.г. возросла с 1,9 до 3,7 на 100 тыс. населения. За этот же период распространенность увеличилась с 0,3 до 1,4 на 100 тыс. населения. Эти показатели статистики были существенно снижены в период пандемии COVID-19 (Виноградова О.Ю. и соавт.). Заболеваемость ММ в Архангельской области в 2020 г. составляла 3,18 на 100 тыс. населения, причем в возрастной группе 60-69 лет она увеличивалась до 8,43 на 100 тыс. населения (Зверева О.Н.). Среди больных городского нефрологического центра ММ была диагностирована у 16 из 12155 больных нефропатиями (Черепанова В.А. и соавт.). В работе Менделеевой Л.П. и соавт. приведены данные по летальности от COVID-19 при ММ, которая составляла 7,5%. Отмечено, что инфекция протекала легче в фазе ремиссии, а тяжесть была связана с угнетением поликлональных иммуноглобулинов. У больных ММ, находящихся на гемодиализе, летальность от COVID-19 составляла 28,5% (Денисова Е.Н. и соавт.). Лечение даратумумабом двойной рефрактерности при ММ с тяжелым течением COVID-19 сопровождалось положительным результатом (Очирова О.Е. и соавт.).

Изучение экзома опухолевых плазмочитов (CD138+) у больных с ММ в процессе ХТ и аутоТГСК методом секвенирования позволило выявить мутации, связанные с чувствительностью к противоопухолевым препаратам (Грицаев С.В. и соавт.). Клинико-генетический анализ экспрессии гена MAGE-C-1 показал, что у больных ММ с подпороговым значением этого показателя ответ на лечение бортезомибом составлял 92% против 60%, ВВП после аутоТГСК была одинаковой в обеих группах больных (Макунина Э.А.

и соавт.). У больных ММ с плазмочитами изучали мутационный профиль генов KRAS, NRAS и BRAF методом секвенирования в субстрате плазмочитом. Выявленные генетические нарушения были только в клетках плазмочитом и отсутствовали в ДНК клеток костного мозга (Фирсова М.В. и соавт.). В работе Мамаевой и соавт. приведены результаты сравнительного анализа генов опухолевых плазмочитов костного мозга и экспрессии онкобелков NSD-2 и циклина D-1 в субстрате плазмочитом (ИГХ метод) при плазмочиточной миеломе с костными плазмочитами. Выявлена клональная гетерогенность.

Изучение мутаций генов KRAS и NRAS в плазматических клетках костного мозга (CD138+) у больных с ММ показало их клиническую значимость. На основании анализа выделена группа мутаций высокого риска, при которых снижался противоопухолевый ответ на бортезомибсодержащие программы с 63,4% до 10,5% (Сергеева А.М. и соавт.). Сравнительный анализ экспрессии гена MAGE-C-1 в плазматических клетках костного мозга (CD138+) и белка mage c-1 методом ИГХ в трепанобиоптатах костного мозга показал идентичные результаты, что свидетельствует об альтернативных возможностях этого метода (Макунина Э.А. и соавт.). Было также показано, что высокая экспрессия гена MAGE-c1 сопровождалась рефрактерностью к бортезомибсодержащим программам лечения ММ (Макунина Э.А. и соавт.).

В работах, посвященных пересадке стволовых кроветворных клеток, были затронуты различные аспекты метода. Так, показано преимущество тандемной аутоТГСК по сравнению с однократной по критерию ОВ (120 и 96 мес.), однако у больных с 3 ст. заболевания таких различий не получено (Соловьев М.В. и соавт.). Анализ жизнеспособности стволовых клеток (CD34+), криоконсервированных для тандемной или повторной аутоТГСК при ММ, показал снижение их количества и функции (КОЕ и БОЕ-Э метод) в период от 1 до 10 мес. и более (Балашова В.А. и соавт.). Эффективность некриоконсервированных CD34+ клеток для аутоТГСК при ММ характеризовалась большей длительностью ВВП по сравнению с криоконсервированными. Эти клетки хранили 72 часа в холодильнике (+4-60 С) в многокомпонентном растворе антикоагулянта на основе цитрата (Гарифуллин А.Д. и соавт.).

Получение достаточного количества стволовых кроветворных клеток для аутоТГСК зависело от полиморфизма генов IL-6 и TNF-а (Свитина С.П. и соавт.). Изучение различных режимов кондиционирования при аутоТГСК не выявило различий в сроках приживления трансплантата и сроках госпитализации. Оценка отдаленных результатов позволяет предполагать снижение рисков прогрессии ММ при режиме кондиционирования с включением карфилзомиба (Кострома И.И. и соавт.). Клиническая характеристика эффективности аутоТГСК у больных ММ свидетельствовала о хороших результатах с достижением ПО у 66% пациентов (Капорская Т.С. и соавт.). Изучение влияния

МОБ(-) и МОБ(+) статуса на мобилизацию CD34+ клеток для аутоТГСК при ММ показало отсутствие взаимосвязи между этими событиями (Кострома И.И. и соавт.). Исследование матриксных металлопротеиназ, влияющих на инвазивность опухолевого роста, было проведено при ММ перед и после аутоТГСК. Высказано предположение, что ММП-9 может влиять на длительность периода без прогрессии после аутоТГСК (Лесниченко И.Ф. и соавт.). В работе (Шемякина Е.Л. и соавт.) приведен результат лечения больного ММ с мультилинейной резистентностью, которому реализована аутоТГСК с достижением клинической ремиссии.

Иммунофенотипическое исследование опухолевых плазмочитов при ММ методом 10-цветной проточной цитометрии позволило определить экспрессию на клеточной мембране маркеров CD319 и CD269. Одновременно в крови определяли концентрацию их циркулирующих аналогов, белков SLAMF7 и VCMA. Сопоставление полученных данных служит основанием для изучения их клинического значения (Старцев А.А. и соавт.). При анализе клинического течения больных ММ с плазмочитозом в анализах крови отмечена частая ассоциация с t(4;14), а ответ на ХТ сопровождался прогрессией в 80% случаев (Фирсова М.В. и соавт.).

Значительная часть работ конгресса по ММ касалась эффективности ХТ. Сравнительный анализ результатов лечения AL амилоидоза различными программами ХТ показал преимущество программы CyBORd по критериям ВВП и улучшению функции пораженных органов (Кудяшева О.В. и соавт.). У больных ММ при отсутствии ОХЧО на программы VCD/PAD назначали курсы KRd, что позволило улучшить результат и провести аутоТГСК. МОБ отрицательный результат достигнут у 9 из 15 больных и ВВП за 3 года составила 71% (Ульянова М.А. и соавт.). У 27 больных ММ с мультилинейной предлеченностью, включая бортезомиб, леналидомид и аутоТГСК, проводили лечение даратумумабом. Длительность лечения составляла 10 мес., ПО получен у 4, ЧО у 12 больных (Волкова С.А.). Интенсивная индукция REPOCH/RVAC с ибрутинибом была проведена 21 больному с болезнью Вальденстрема с генетическими рисками. АутоТГСК применена 15 больным с последующей консолидацией BEAM и DARA-BEAM. ПО и ОХЧО получены у 100% больных, ОВ за 5 лет составила 93% (Грачев А.Е. и соавт.). При ММ с мультилинейной предлеченностью, включающей аутоТГСК, оценивали эффективность комбинации препаратов: иксазомиб 4 мг 1, 8, 15 дни, леналидомид 25 мг 1-21 дни, дексаметазон 1, 8, 15 дни (IRd), цикл 29 дней. Включено 92 больных, длительность лечения 16 мес. В результате ПО получен у 30%, ОХЧО у 22%, ЧО у 20%, ОВ(МЕ) – 32 мес., при приемлемой токсичности (Кочкарева Ю.Б. и соавт.). Применение препаратов элутузумаб 10 мг/кг 1 раз в нед. в течение 2 мес., затем 1 раз в 2 нед.; леналидомид 25 мг в день 1-21 дни; дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 21 дни (ELO-RD) у 35 больных с р/р ММ, включая

аутоТГСК, сопровождалось получением хороших результатов: ПО у 20%, ОХЧО у 20%, ЧО у 30%, ОВ(МЕ) не достигнута при наблюдении 55 мес. (Кочкарева Ю.Б. и соавт.). У 7 больных с ММ с неблагоприятными цитогенетическими рисками оценивали эффективность программы 1 линии: даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон (Dara-VD). Все больные ответили на лечение (ОХЧО – 4, ЧО – 3) (Накастоев И.М. и соавт.). У 27 больных с р/р ММ к различным программам, включающим леналидомид, бортезомиб и аутоТГСК, проводили сравнительное изучение эффективности комбинации препаратов Кар-Декс и Кар-Лен-Декс. Общий ответ составил 55,5%, ВВП (медиана) 9,5 мес. Не было различий эффективности между этими программами (Потапенко В.Г. и соавт.). Эффективность противорцидивной терапии даратумумабом и даратумумабом в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном изучали у 17 больных с р/р ММ. Показано, что монотерапия была менее эффективна по сравнению с комбинацией препаратов – в 2,3 раза по критериям противоопухолевого ответа (Соловкова Н.Р., Сараева Н.О.).

Описание отдельных клинических случаев ММ было связано с их редкостью, особенностями клинического течения и диагностики. Лечение POEMS с симптомами остеосклеротической миеломы ХТ (VCD, RD) дало хороший клинический результат (Алексеева А.Н. и соавт.). Сочетание ММ с эритремией и за грудиной узловым зобом характеризовалось трудностью диагностики и выбора оптимальной терапии. Проведение 7 курсов VCD терапии позволило получить ремиссию ММ (Алексеева А.Н. и соавт.). Применение КТ для диагностики костной патологии при ММ позволило выделить 4 типа опухолевого поражения позвоночника. Клинический анализ показал, что это определяет развитие кифоза и компрессии структур спинного мозга (Бартель Е.А. соавт.). Поражение ЦНС при ММ было установлено у 7/253 (2,8%) больных. Диагностирована фаза рецидива после 1-4 линий ХТ, включая аутоТГСК, у 4 были КТ симптомы опухоли головного мозга. В ликворе выявлен плазмочиточный цитоз. Клинический эффект получен после применения системной ХТ, интратекального введения цитозара, метотрексата, дексаметазона и локальной лучевой терапии (Данилина А.М. и соавт.). Особенности клинического течения и диагностики ММ, осложненной развитием солитарных плазмочитом, у 11 больных приведены в работе Куркиной Н.В. и соавт. В исследовании Мамаевой и соавт. установлено, что при ММ, протекающей с костными плазмочитомами, была менее выражена опухолевая инфильтрация костного мозга. У 3 больных с р/р ММ получен хороший клинический результат на лечение таргетными препаратами (CyBORd и BVD). Выживаемость составила 7, 8, 6 и 4 года (Мустьяца В.Г.). Приведен анализ эффективности аутоТГСК у больной с рецидивом ММ, протекающим с опухолевым поражением тонкой кишки. После лечения получена полная ремиссия (Накастоев И.М. и соавт.). При наблюдении 174 больных ММ, получав-

ших ХТ, пневмония установлена у 14,3%. Основными факторами, ассоциированными с развитием пневмонии, было тяжелое состояние больных, снижение поликлонального IgG, повышение С-реактивного белка (Новикова А.А. и соавт.).

У больного с сочетанной гематологической патологией (MGUS, MDS, ПККА) лечение леналидомидом и дексаметазоном привело к купированию всех синдромов, восстановлению кроветворения без гемотрансфузионной зависимости (Новикова Д.В. и соавт.). Мономер С-реактивного белка повышен при ММ, что прямо связано с остеодеструктивным процессом (Семочкин С.В. и соавт.). У больных ММ после проведения курсов VCD терапии повышалось содержание эндотелина-1 в крови, что свидетельствует о дисфункции эндотелия (Мордвинова Е.В. и соавт.).

Обсуждение

Представленные в материалах конгресса работы по различным аспектам ММ отражают современный уровень развития этой проблемы. Важные данные получены по эпидемиологии ММ. Они свидетельствуют о том, что заболеваемость существенно увеличилась за последние 20 лет. В то же время увеличение распространенности указывало на увеличение выживаемости, что связано с хорошим уровнем оказания медицинской помощи в регионах, где проводились эти исследования. Эпидемиологические исследования, проведенные в условиях эпидемии COVID-19, показали снижение первичной заболеваемости и распространенности ММ, что свидетельствует о серьезном отрицательном влиянии эпидемии на выживаемость этих больных. Важным прогностическим фактором тяжелого течения COVID-19 при ММ является степень угнетения гуморального иммунитета, определяемая по супрессии поликлональных иммуноглобулинов. Интересными с научной и практической точек зрения были работы, касающиеся характеристики генома опухолевых клеток при ММ. По существу, это фундаментально-клинические исследования, расширяющие наши знания о патогенезе и прогнозировании заболевания. Следует отметить также данные об изменчивости генома опухолевых клеток при ММ в процессе ХИТ и аутоТГСК, влияющей на резистентность к противоопухолевым препаратам. Оригинальными были работы, показавшие генетические различия плазмочитов в аспиратах костного мозга и опухолевых узлах при ММ, что является генетическим подтверждением опухолевой прогрессии в этих случаях. Аналогичные результаты были получены при ИГХ исследованиях плазмочитов экстрамедулярных плазмочитом. Выявленные онкобелки высокого клинического риска позволяют рекомендовать

этот метод для более широкого применения. В материалах конгресса достаточно подробно освещены проблемы аутоТГСК при ММ. При этом изучены вопросы мобилизации ГСК, их консервирование, режимы кондиционирования, посттрансплантационное лечение, клиническая эффективность. Наиболее интересными результатами по этой проблеме были факты, показывающие отсутствие влияния МОБ статуса при ММ на мобилизацию CD34+ клеток, уменьшение количества CD34+ клеток и их функциональной активности при увеличении сроков криоконсервирования от 1 до 10 мес., возможность их консервирования в холодильнике (+4°C – +6°C) с использованием через 72 часа с хорошими результатами приживления, включение карфилзомиба в режимы кондиционирования с уменьшением рисков прогрессии. Показана более высокая эффективность тандемной аутоТГСК по сравнению с однократной по критерию ОВ в общей группе больных. Перспективным является метод иммунофенотипирования с использованием 10-цветной проточной цитометрии, выявляющий экспрессию на опухолевых плазмочитах CD319 и CD269, что может иметь важное прогностическое значение при ММ. Наибольшее количество работ было посвящено ХТ и ИХТ ММ. Оригинальность этих исследований заключалась в том, что они выполнены в модели реальной клинической практики, включающей в себя организационные принципы практического здравоохранения, в том числе, неселективное включение пациентов в исследование. Результаты касались инновационных препаратов, таких как даратумумаб, элутузумаб, иксазомиб, карфилзомиб в сочетании с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном. Различные комбинации упомянутых препаратов характеризовались высокой эффективностью при р/р ММ. Важно отметить высокую эффективность программы IRD, состоящей из таблетированных форм лекарственных средств, что важно для практического здравоохранения. Важным для практики являются результаты, свидетельствующие о высокой эффективности программы СуVorD при AL амилоидозе, применение которой давало не только маркерный результат, но восстановление функций пораженных органов. Новые подходы представлены в лечении болезни Вальденстрема. Они являются оригинальными, основаны на интенсивной терапии, включая аутоТГСК, с достижением очень хороших клинических результатов. Следует отметить практическую важность работ, представляющих описание сложных для диагностики и выбора терапии клинических случаев, где приводится оптимальное решение этих проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология и трансфузиология 2022, 67.2 приложение. Материалы VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России 21-23 апреля 2022 года Москва.