

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

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XIII № 4 2017

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Доктор медицинских наук
профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2017

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор)
А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова (ответственный секретарь);
С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;
В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); В. В. Базарный (Екатеринбург);
М. Л. Гершанович (Санкт-Петербург); К. Г. Дуткевич (Санкт-Петербург); Г. А. Зайцева (Киров);
Ю. М. Захаров (Челябинск); Л. Г. Ковалева (Москва); А. В. Литвинов (Смоленск);
В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); И. В. Поддубная (Москва); Т. Н. Поспелова (Новосибирск);
А. Г. Румянцев (Москва); В. Г. Савченко (Москва); Н. Н. Третьяк (Киев); Н. П. Шабалов (Санкт-Петербург).

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

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

Адрес редакции:

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

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

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

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

Обложка и художественное оформление О. С. Дмитриева
Компьютерная верстка О. С. Дмитриева

18+

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.
Подписано в печать 20.10.2017 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 285.

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

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

© Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ:

Бессмельцев С. С.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПОМАЛИДОМИДА У БОЛЬНЫХ
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ..... 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

Полушкина Л. Б., Мартынкевич И. С., Шuvaев В. А., Фоминых М. С., Мотыко Е. В., Мартыненко Л. С., Иванова М. П., Цыбакова Н. Ю., Волошин С. В., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА ПРОГНОЗ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА..... 26

Салиев Д. К., Салиев К. К.
РЕГИОНАЛЬНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЛЕЙКОЗАМ
У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2001–2010 гг. 33

Капустин С. И., Сидорова Ж. Ю., Шмелева В. М., Карпич С. А., Дрижун Ю. С., Каргин В. Д., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.
ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН,
ОСЛОЖНЕННЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ..... 37

Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Ассесорова Ю. Ю., Алланазарова Б. Р., Мустафина Л. К.
СЛУЧАЙ Ph-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА
С ВАРИАНТНОЙ ТРАНСЛОКАЦИЕЙ t(7;9;22) 43

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:

Зотова И. И., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С.
ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ..... 48

CONTENTS

EDITORIAL:

Bessmeltsev S. S.
THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA..... 4

ORIGINAL ARTICLES

Polushkina L. B., Martynkevich I. S., Shuvaev V. A., Fominykh M. S., Motyko E. V., Martynenko L. S., Ivanova M. P., Cybakova N. Y., Voloshin S. V., Bessmelcev S. S., Chechetkin A. V.
COMPLEX EVALUATION OF GENETIC FACTORS EFFECT ON PROGNOSIS
IN PRIMARY MYELOFIBROSIS 26

Saliev D. K., Saliev K. K.
REGIONAL PREDISPOSITION TO LEUKEMIA
OF THE ADULT POPULATION OF ANDIJAN REGION FOR 2001–2010. 33

Kapustin S. I., Sidorova J. Yu., Shmeleva V. M., Karpich S. A., Drijun Yu. S., Kargin V. D., Soldatenkov V. E., Papayan L. P.
THE FEATURES OF ALLELE POLYMORPHISM OF SEVERAL HEMOSTASIS GENES
IN PATIENTS WITH DEEP-VEIN THROMBOSIS COMPLICATED BY PULMONARY EMBOLISM 37

Karimov H. Y., Boboev K. T., Assesorova Yu. Yu., Allanzarova B. R., Mustafina L. K.
THE CASE OF Ph-POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH VARIANT TRANSLOCATION t(7;9;22) 43

REVIEW OF LITERATURE:

Zotova I. I., Gritsaev S. V., Bessmeltsev S. S.
PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA.
THE CURRENT UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT 48

Бессмельцев С. С.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПОМАЛИДОМИДА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Bessmeltsev S. S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Резюме. Использование новых подходов в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы (ММ) привело к существенному улучшению показателей общей выживаемости больных, достижению качественного ответа и более длительной ремиссии по сравнению с пациентами, получавшими стандартную химиотерапию. Эти изменения связаны, главным образом, с применением новых препаратов: бортезомиба, талидомида, леналидомида, каждый из которых обладает выраженной противоопухолевой активностью. Однако, если больные не отвечают на бортезомиб и иммуномодуляторы, прогноз ухудшается. Представленный обзор посвящен вопросам терапевтической эффективности, безопасности и особенностям практического применения помалидомида. Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения. В обзоре представлены результаты основных клинических исследований по тестированию комбинации помалидомида с низкими дозами дексаметазона. Отмечено, что комбинация помалидомида с дексаметазоном эффективна у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ММ, получавших ранее бортезомиб и леналидомид. Обсуждаются проблемы создания на основе помалидомида новых режимов лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ. В 2015 г. помалидомид в сочетании с дексаметазоном зарегистрирован в России для лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших не менее 2 циклов терапии, включая леналидомид и бортезомиб, у которых отмечалось прогрессирование болезни на фоне последнего лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидив, рефрактерность, помалидомид, дексаметазон.

Summary. Advances in treatment options for patients with multiple myeloma have made a significant impact on overall survival and have helped to achieve the rates of response and duration of remission previously not unachievable with standard chemotherapy-based approaches. These improvements are due, in a large part, to the development of the novel agents, including bortezomib, thalidomide, and lenalidomide, each of which has substantial single-agent activity. Combinations of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide with conventional agents or among each other have resulted in enhanced response rates and efficacy. However, when patients are unresponsive to immunomodulatory drugs and bortezomib, the prognosis becomes poor. This article reviews therapeutic efficacy and safety, dosage and administration, peculiar properties of the practical application of pomalidomide. Pomalidomide is an immunomodulatory drug third generation. In addition, this review presents the results of base clinical trials testing pomalidomide and low-dose dexamethasone. Pomalidomide + low-dose dexamethasone is effective and well tolerated for refractory or relapsed and refractory multiple myeloma after bortezomib and lenalidomide failure. Problems of development of new treatment regimens based on pomalidomide for relapsed and refractory MM are also discussed. Pomalidomide + low-dose dexamethasone has been registered in Russia in 2015 for therapy of patients with MM relapses and refractory MM, with a history of at least two cycles including lenalidomide and bortezomib, with disease progressing after the latest course.

Key words: multiple myeloma, relapse, refractory, pomalidomide, dexamethasone

Множественная миелома — злокачественное новообразование из плазматических клеток, которое относится к В-клеточным лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности. Несмотря на то, что это заболевание известно уже более 170 лет, проблема ММ до сих пор продолжает оставаться весьма актуальной и современной в гематологии. Ведущее место в лечении больных ММ принадлежит лекарственным средствам, тормозящим пролиферацию, оказывающим воздействие на апоптоз опухолевых клеток, блокирующих ангиогенез и необратимо повреждающих их [1]. На современном этапе преимущественное место в лечении ММ занимают новые лекарственные препараты, оказывающие целенаправленное (таргетное) воздействие на опухолевые клетки. Внедрение в начале XXI века 2 классов лекарственных препаратов (иммуномодуляторов — талидомида и леналидомида и ингибиторов протеасом — бортезомиба) в клиническую практику, изменило прогноз для пациентов с ММ. В эру химиотерапии медиана общей выживаемости пациентов с ММ 40–49 лет составляла 5,2 г., 50–60 лет — 4,6 г., 60–69 лет — 3,6 г., а 70–79 — 3,1 года [2]. Между тем с началом использования новых препаратов ситуация стала меняться и в течение первых 10 лет достигнут существенный прогресс. Так, 5-летняя общая выживаемость достигла 70–80%, 7-летняя — 40–50%, 10-летняя общая выживаемость в целом увеличилась с 20% до 30%, а у пациентов моложе 50 лет — до 41,3% [1, 3, 4].

Достигнут значительный прогресс и в лечении пожилых пациентов с ММ, медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 10–15 до 25–30 мес., а ОВ — с 30 до 60 мес. [1, 5].

Однако, несмотря на неоспоримые успехи, у преобладающего большинства больных наблюдаются рецидивы болезни или возникает лекарственная устойчивость, в том числе развивается рефрактерность к обоим классам препаратов — к бортезомибу и леналидомиду («двойная рефрактерность»). При этом медиана бессобытийной и общей выживаемости у больных не превышает 5 и 9 месяцев соответственно [6]. Следует отметить, что повторное назначение ранее эффективной терапии бортезомибом или леналидомидом позволяет получить ремиссии у большинства больных, но чаще частичные и с неизбежностью прогрессии заболевания. При каждом последующем рецидиве длительность ремиссии становится короче и, в конечном итоге, наблюдается развитие рефрактерного рецидива [1]. Возможно ли изменить прогноз у этой категории больных множественной миеломой?

Представленный обзор посвящен вопросам клинической эффективности, безопасности и особенностям практического применения лекарственного препарата нового поколения — помалидомида.

Помалидомид (ПОМ) — препарат 3 поколения иммуномодуляторов, который способен подавлять опухолевые клетки как в результате прямой цитотоксичности, в частности через ингибирование NF-κB, так и опосредованно, через воздействие на T-/NK-клеточный иммунитет и стромальное микроокружение с подавлением экспрессии IL-6, IL-1β и TNF-α. Помалидомид, как и другие ИМС, подавляет активность TP53-связанной протеинкиназы, которая является основным регулятором функции белка P53, что в конечном итоге приводит к активации апоптоза через p53-МYC-зависимые и независимые пути.

Мишенью для всех иммуномодулирующих средств (ИМС), является специфический белок цереблон (ген CRBN, локализация 2p26.3), выполняющий в клетках функцию убиквитинлигазы [7]. Установлено, что низкая концентрация мРНК цереблона является одной из причин резистентности к ИМС, в то время как высокий уровень является предиктором ответа и более длительной выживаемости больных, получающих ИМС.

Цереблон образует комплекс с такими белками, как куллин 4а и ROC1. В результате взаимодействия ИМС с цереблоном запускается убиквитинирование и протеосомная деградация белков Ikaros и Aiolos (гены IKZF1 и IKZF3), которые представляют собой специфические В-клеточные факторы транскрипции, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки миеломных клеток (Рис. 1). В исследованиях *in vitro* помалидомид проявил 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 и RANTES, через секрецию VEGF блокировал ангиогенез (Рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия иммуномодуляторов при множественной миеломе.

Примечание: C/EBP — белок, связывающий CCAAT/энхансер; CDK4/6 — циклинзависимые киназы 4 и 6; CRBN — цереблон; Cul4A — куллин 4а; DDB1 — белок, связывающийся с местами повреждения ДНК; IFN-γ — интерферон-γ; IKZF1 и IKZF3 — гены, кодирующие белки с доменами «цинковых пальцев» семейства Ikaros; IL-2, -6 и -1β — интерлейкин-2, -6 и -1β; IMiD — иммуномодулирующие агенты; IRF4 — интерферон-регулирующий фактор 4; RANTES — хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации; ROC1 — регулятор куллина 1; TNF-α — фактор некроза опухолей α; Ub — убиквитин.

Помалидомид оказывал отчетливое влияние на иммунную систему за счет стимуляции Т-лимфоцитов и активации НК-клеток, что вызывало лизис опухолевых клеток [8, 9]. Антимиеломное действие помалидомиде проявляется также через модуляцию экспрессии генов в клетках миеломы, включая *p21^{WAF1}* и *IRF4* [10, 11]. В исследованиях *in vitro* было убедительно показано, что помалидомид оказывает влияние как на чувствительные, так и на резистентные к леналидомиду клетки миеломы [12]. Кроме того, в исследованиях с клеточными культурами костного мозга установлено, что помалидомид 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 [13].

Чрезвычайно важным представляется то, что в исследованиях *in vivo* обнаружена более высокая активность помалидомиде по сравнению со своими предшественниками талидомидом и леналидомидом [14, 15, 16].

Эффективность помалидомиде (ПОМ) оценена уже в нескольких крупных клинических трайлах [17]. Целью одного из исследований I фазы было определение максимально переносимой дозы (МПД) помалидомиде для приема внутрь. Показана хорошая переносимость и высокая активность (> ЧР — 25–54%) ПОМ в разных дозах при рецидивах заболевания, у больных ММ с предшествующим лечением (табл. 1). В исследовании S. A. Scheu et al. было включено 24 пациента с рецидивом/рефрактерностью ММ, семь из которых ранее получали талидомид [18]. Эффективность и переносимость разных дозовых режимов ПОМ (см. табл. 1) оценивалась не ра-

нее 4-й недели терапии. При этом МПД помалидомиде составила 2 мг. У трех больных развился тромбоз глубоких вен (ТГВ), в то время как нейтропения IV степени — у 6 больных. Желудочно-кишечная токсичность I и II степени, кожные проявления и периферическая нейропатия I степени наблюдались у 18%, 18%, 21% и 16% больных соответственно. Ортостатическая гипотензия I степени возникла у 2 больных, получавших помалидомид в дозе 5 и 10 мг. При оценке эффективности у 54% больных обнаружена более чем 50%-я редукция парапротеина, а 17% из них достигли полной ремиссии (ПР) (отрицательные результаты электрофореза с иммунофиксацией в сыворотке и моче). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 28 недель, медиана общей выживаемости (ОВ) — 90 недель.

Учитывая тот факт, что ежедневное назначение ПОМ сопровождалось выраженной антимиеломной активностью, но одновременно и миелосупрессией и тромбозами глубоких вен, в другом исследовании I фазы помалидомид в тех же дозах назначили через день [19]. В ис-

следование включено 20 больных с рецидивами ММ, получивших от 1 до 7 линий предшествующей терапии (17 из них — талидомид). Нейтропения IV степени зарегистрирована у всех больных при дозе помалидомиде 10 мг, у 3-х из 10 больных — 5 мг, у 2-х из 4–2 мг и у 1-го из 3–1 мг. Нейтропения разрешилась после отмены ПОМ. Тромботических эпизодов не наблюдалось. МПД помалидомиде составила 5 мг. Тромбоцитопения III степени выявлена у 2 больных. Негематологическая токсичность обнаружена у 2 больных после 4 недель терапии и проявилась тремором конечностей. У 10% пациентов установлена полная ремиссия (ПР), у 30% — очень хорошая частичная ремиссия (охЧР), у 10% — частичная ремиссия (ЧР), у 5% — минимальный ответ (МО), у 30% — стабилизация заболевания (СЗ). Медиана ВБП и общий ответ (ОО) составили 10,5 мес. и 33% соответственно. Таким образом, назначение помалидомиде через день позволило добиться выраженного противоопухолевого эффекта и снизить частоту нежелательных явлений.

Таблица 1

Эффективность помалидомиде по результатам различных исследовательских групп

Автор	Фаза	Число больных	Режим терапии (каждые 28 дней)	Медиана (диапазон) числа предшествующих циклов терапии	ОО (> ЧР)
S.A. Scheu et al., 2004	Фаза I	24	ПОМ 1, 2, 5, 10 мг, в 1–28-й день (МПД — 2 мг)	3 (1–6)	54%
M.J. Streatly et al., 2008	Фаза I	20	ПОМ 1, 2, 5, 10 мг, через день 1–28-й день; 28-дневный цикл (МПД 5 мг)	4 (1–7)	50%
P.G. Richardson et al., 2011	Фаза I	38	ПОМ 2,3,4,5 мг в 1–21-й день (МПД 4 мг) D40 мг/нед.	6 (2–17)	25%
X. Leleu et al., 2011	Фаза II	84	ПОМ 4 мг + D40 мг/нед. в 1–21-й день (группа А) ПОМ 4 мг + D40 мг/нед. в 1–28-й день (группа В)	Группа А: 4 Группа В: 4	Группа А: 35% Группа В: 34%
MQ Lacy et al., 2012	Фаза II	35 35	ПОМ 2 мг ПОМ 4 мг + D40 мг/нед., в 1–28-й день	6 6	26% 29%
J.J. Shah et al., 2012	Фаза I	30	ПОМ 4 мг + D40 мг/нед., в 1–28-й день CFZ в нарастающих дозах	6 (1–15)	50%
P.G. Richardson et al., 2012	Фаза I	15	ПОМ 1–4 мг в 1–14-й день 21-дневного цикла D20 мг/сут до и после V V 1–1,3 мг/м ² в 1,4,8,11-й дни	2 (1–4)	73%
A. Palumbo et al., 2012	Фаза I	55	ПОМ 1–2,5 мг длительно P 50 мг C50 мг каждый второй день	3 (1–3)	51%
T. Mark et al., 2012	Фаза II	100	ПОМ 4 мг в 1–21-й день Cla 500 мг 2 раза в день D40 мг в 1,8,15 и 22-й дни	5 (3–15)	53,6%

Примечание: ПОМ — помалидомид; D — дексаметазон; CFZ — карфилзомиб; V — бортезомиб; P — преднизолон; C — циклофосфамид; Cla — кларитромицин.

P. G. Richardson et al. инициировали исследование I–II фазы, в котором определили МПД и эффективность РОМ у больных ММ при двойной рефрактерности (рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду). В исследование было включено 38 больных старше 18 лет, получивших не менее 2 линий предшествующей терапии, включая леналидомид и бортезомиб, у 24 (63%) пациентов с ММ выявлена рефрактерность и к леналидомиду, и к бортезомибу. Результаты исследования были опубликованы в 2011 г., а обновленные — в 2013 г. [20, 21]. Помалидомид назначался в следующих дозах: 2 мг (n = 6), 3 мг (n = 8), 4 мг (n = 14), 5 мг (n = 10) с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла (см. табл. 1). Для профилактики тромбозов больные получали аспирин 81–100 мг/сут. После 4 циклов при прогрессировании или отсутствии даже МО к лечению добавляли дексаметазон 40 мг/нед. в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого 28-дневного цикла. Нежелательные явления III или IV степени характеризовались развитием нейтропении (53%), ане-

мии (21%), тромбоцитопении (18%) и слабости (16%) (табл. 2). Нейтропения IV степени наблюдалась главным образом при дозе РОМ 5 мг/сут. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был назначен 33, 38, 36 и 70% больным при дозах помалидомида 2, 3, 4 и 5 мг соответственно. Частота ТГВ была не более 5%. МПД помалидомида составила 4 мг/сут. 21% больных достигли ЧР и 4% — ПР, медиана времени до получения ответа — 4 мес. (диапазон 2–26 мес.), а медиана продолжительности ответа, ВБП и ОВ — 4,6, 4,6 и 18,3 месяцев соответственно. Лучший ответ (\geq ЧР) на РОМ в монорежиме составил 13%, а при добавлении дексаметазона еще 8 (21%) больных достигли МО.

Таким образом, исследование показало, что 28-дневный цикл РОМ (4 мг/сут в 1–21-й день каждого цикла), особенно в комбинации с дексаметазона (40 мг/нед.) обладает отчетливой противоопухолевой активностью и вполне удовлетворительно переносится больными с рецидивами/рефрактерностью ММ.

Таблица 2

Нежелательные явления III–IV степени тяжести (\geq 5%) у пациентов с множественной миеломой, получавших разные дозы помалидомида

Нежелательные явления	III–IV степени, n (%)					Любой степени РОМ в целом (n = 38)
	РОМ 2 мг (n = 6)	РОМ 3 мг (n = 8)	РОМ 4 мг (n = 14)	РОМ 5 мг (n = 10)	РОМ в целом (n = 38)	
Нейтропения	1 (17)	4 (50)	7 (50)	8 (80)	20 (53)	23 (61)
Анемия	4 (67)	2 (25)	2 (14)	0	8 (21)	17 (45)
Тромбоцитопения	2 (33)	2 (25)	1 (7)	2 (20)	7 (18)	10 (26)
Сепсис	1 (17)	2 (25)	0	1 (10)	4 (11)	4 (11)
Пневмония	1 (17)	0	2 (14)	0	3 (8)	5 (13)
Слабость	2 (33)	1 (13)	2 (14)	1 (10)	6 (16)	27 (66)
Боль в спине	1 (17)	0	0	1 (10)	2 (5)	8 (21)
Мышечная слабость	0	0	2 (14)	0	2 (5)	2 (5)
Почечная недостаточность	1 (17)	0	1 (7)	0	2 (5)	2 (5)
Тромбозы глубоких вен	0	0	1 (7)	1 (10)	2 (5)	2 (5)

Еще одно исследование фаза II было проведено в клинике Мейо. Оценена эффективность комбинации помалидомид + дексаметазон при рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу с использованием разных доз РОМ (35 больных получали 2 мг, 35–4 мг ежедневно в 1–21-й день 28-дневного цикла) [22]. Дексаметазон назначался по 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й день цикла. По результатам этого исследования ОО (\geq ЧР) не имел существенных отличий при назначении различных доз помалидомида, в том числе, при двойной рефрактерности, и составил 26 и 29%, а ВБП — 6,4 и 3,3 мес. соответственно.

В рандомизированном исследовании IFM 2009–02, в которое были включены пациенты с рецидивами/рефрактерностью ММ, также проводилось тестирование оптимального режима назначения помалидомида. Все больные ранее получали бортезомиб и леналидомид, 73% — алкилирующие препараты, 76% — антрациклины и 73% — талидомид, в 81% случаев — аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [23, 24]. РОМ назначался по 4 мг в сутки с 1-го по 21-й день с недельным перерывом до 28-дня (группа А) или в режиме постоянного применения — с 1-го

по 28-й день (группа В) (см. табл. 1). Дексаметазон применялся по 40 мг/сут в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла. Как выяснилось, эффективность лечения в группах А и В была сходной: ОО (\geq ЧР — 35%), ПР — 2%, охЧР — 2% и 34% — ПР — 5%, охЧР — 2%, медиана ВБП — 5,4 и 3,7 мес., медиана продолжительности ответа — 6,4 и 8,3 мес., медиана ОВ — 14,9 и 14,8 мес. соответственно. Важно отметить, что в целом у 28% больных (31% в группе А и 25% в группе В) в течение 12 мес. не было прогрессирования ММ. Кроме того, медиана ОВ в группах не имела отличий; 57% (одинаково в обеих группах) и 44% (49% из группы А и 39% — В) больных были живы и оставались под наблюдением после 12 и 18 мес. лечения соответственно.

Обращало на себя внимание, что результаты лечения больных с двойной рефрактерностью также не различались: ОО — 31%, ВБП — 3,8 мес., ОВ — 13,8 мес. Важные результаты лечения зарегистрированы у больных с высоким цитогенетическим риском (с del(17p) и/или t(4;14)): ОО — 27%, медиана ВБП — 2,6 мес., медиана ОВ — 5,4 мес. Что касается лечения пожилых пациентов (\geq 65 лет), то установлено, что ОО при использовании РОМ и дексаметазона в группах А и В был одинаковым (27%). Однако медиана ВБП у пожилых пациентов (без отличий в обеих группах) составила 4,6 мес., а у молодых — 5,5 мес. У 23% и 30% больных ($>$ 65 и $<$ 65 соответственно) не наблюдалось прогрессирования ММ в течение 12 мес. Медиана ВБП составила 3,8 и 5,0 мес., а 12- и 18-месячная выживаемость — 50 и 31% у пожилых и 60 и 50% — у молодых. Переносимость терапии была удовлетворительной и не зависела от возраста пациентов. В условиях идентичной частоты ответа и показателей выживаемости 21-дневный режим (1–21-й дни с недельным интервалом) был менее токсичным.

Дополнительным подтверждением эффективности и вполне удовлетворительной переносимости РОМ в режиме 4 мг с 1 по 21-й день цикла и низких доз дексаметазона (40 мг/нед.), в том числе при двойной рефрактерности, стало исследование ММ-002 [25, 26] (фаза II) и ММ-003 (фаза III) [27].

В североамериканском исследовании ММ-002 было включено 221 пациент с ММ, рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу (табл. 3), среди которых выделено 2 группы больных: 1 группа — помалидомид+низкие дозы дексаметазона (РОМ+LoDex), 2 группа — монотерапия помалидомидом (РОМ). При медиане наблюдения 14,2 мес. медиана ВБП в группе больных, получавших РОМ+LoDex составила 4,2 мес., а в группе больных с РОМ — 2,7 мес. (P=0,03). Медиана ОВ составила 16,5 мес. и 13,6 мес. соответственно. У пациентов 1 группы при двойной рефрактерности медиана ВБП составила 3,8 мес., медиана ОВ — 13,5 мес. Нейтропения III–IV ст. наблюдалась у 41% больных 1 группы и 48% больных 2 группы. Периферической нейропатии III–IV ст. не наблюдалось ни в одной из групп.

В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы ММ-003 вошло 455 больных различного возраста с рецидивом и рефрактерностью к предшествующей терапии (более 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 помалидомида и низких доз дексаметазона (LoDEX) (РОМ 4 мг, дни 1–21 и LoDEX 40 мг, а пациенты $>$ 75 лет — 20 мг, дни 1, 8, 15, 22), а 153 пациента — 28-дневный цикл высоких доз дексаметазона (HiDEX — 40 мг или 20 мг пациентам старше 75 лет, дни 1–4, 9–12, 17–20). Лечение продолжалось до прогрессии или до непереносимой токсичности [27].

Согласно данным исследования ММ-003 (табл. 3), при медиане наблюдения 10 мес., медиана ВБП была существенно выше в группе больных, получавших РОМ+LoDEX, чем HiDEX (4,0 мес vs 1,9 мес., P<0,0001), а медиана ОВ — 12,7 и 8,1 мес. (P=0,0285). ОО в группе РОМ + LoDex составил 31%, а HiDex — 10% (p < 0,001), в том числе охЧР — 5% и $<$ 1%, ЧР — 26% и 9%, а строгая полная ремиссия (сПР)/ПР — 1% и 0%. Прогрессия наблюдалась в 10% и 27% случаев соответственно.

Таблица 3

Эффективность помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона по результатам исследования MM-002 и MM-003

Показатели	MM-002		MM-003	
	POM+Dex (n = 113)	POM (n = 108)	POM+LoDEX (n = 302)	HiDEX (n = 153)
Медиана ВБП	4,2 мес.	2,7 мес.	4,0 мес.	1,9 мес.
	p = 0,003		p < 0,0001	
Медиана ОВ	16,5 мес.	13,6 мес.	12,7 мес.	8,1 мес.
	p = 0,709		p = 0,0285	
Общий ответ	33%	18%	31%	10%

Очевидные преимущества POM + LoDex перед HiDex зарегистрированы и в подгруппах рефрактерных больных, и у больных с послед-

ней линией терапии, включавшей бортезомиб или леналидомид (табл. 4).

Таблица 4

Общий ответ в группах рефрактерных больных, получавших POM + LoDex или HiDex по данным исследования MM-003

	POM + LoDex (общий ответ)	HiDex (общий ответ)
Рефрактерность к леналидомиду	30%	9%
Непереносимость бортезомиба	31%	13%
Рефрактерность к леналидомиду и бортезомибу	28%	12%
Леналидомид как последняя предшествующая линия терапии	33%	6%
Бортезомиб как последняя предшествующая линия терапии	34%	12%

Обращает на себя внимание более длительная медиана ОВ у пациентов с POM + LoDex в сравнении с HiDex, рефрактерных к леналидомиду — 12,7 и 8,0 мес. (P=0,0234) и у больных, получавших леналидомид, в качестве последней предшествующей линии терапии (12,3 и 7,3 мес., P=0,0097). Однако не было существенных различий в группах больных с двойной рефрактерностью (11,1 и 7,7 мес., P=0,0957), с непереносимостью бортезомиба (15,5 и 8,6 мес., P=0,1405) или получавших бортезомиб в качестве последней линии терапии (13,1 и 12,3 мес., P=0,5457). Между тем, время до прогрессии было длительнее при использовании в лечении больных схемы POM + LoDex (4,7 и 2,1 мес., P<0,0001). Кроме того, отмечено, что при увеличении качества противоопухолевого ответа наблюдалось существенное увеличение показателей выживаемости. Так, при снижении М-протеина ≥ 50% медиана ВБП составила 8,4 мес., а ОВ — 19,9 мес. Эффективность POM + LoDex среди пациентов моложе и старше 65 лет была сопоставимой (медиана ВБП — 3,9 и 4 мес., медиана — ОВ 12,7 и 13,1 мес.). Результаты лечения

24 больных старше 75 лет также показали сходные результаты.

Таким образом, лечение POM+LoDex достоверно увеличивало частоту общего ответа, его качество и продлевало выживаемость по сравнению с HiDex независимо от возраста пациентов

При обследовании больных ММ нередко выявляются комплексные поломки с числовыми и структурными абберациями [1]. Больные ММ с такими цитогенетическими аномалиями, как t(4;14), del(17p) имеют неблагоприятный прогноз, низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости. Лечение этой категории больных представляет серьезную проблему. В исследовании IFM 2010–02, при применении режима терапии POM+LoDEX пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ММ с t(4;14), del(17p), медиана ВБП и ОВ в целом составили 3,0 и 12,0 мес. соответственно [28]. Между тем отдаленные результаты оказались неожиданными — они были гораздо лучше среди больных с del(17p), чем с t(4;14). Так, медиана ВБП составила 8,0 и 3,0 мес., а ОВ — не достигнута и 9,0 мес. соответственно.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Эффективность комбинация помалидомида с низкими дозами дексаметазона у пациентов из группы высокого риска была подтверждена и в исследовании MM-003 [29]. Хромосомные нарушения были выявлены в обеих группах больных, вошедших в исследование: у 15% больных каждой группы определялась del(17p), а у 15% больных из группы POM+LoDEX и у 10% — HiDEX обнаружена t(4;14). Как видно на рисунке 2, в группе POM+LoDEX медиана ВБП среди пациентов высокого риска, особенно с del(17p) не отличалась

от таковой в группе пациентов стандартного риска и была значимо выше, чем у больных из группы HiDEX. Анализ ВБП среди больных, получавших высокие дозы дексаметазона, показал, что выявление del(17p) или t(4;14) существенно ухудшало прогноз. Так, если медиана ВБП в группе стандартного риска составила 2,3 мес., у пациентов с del(17p) — 1,1 мес., а с t(4;14) — 1,9 мес. Между тем комбинация POM+LoDEX преодолевала негативное влияние этих хромосомных аббераций.

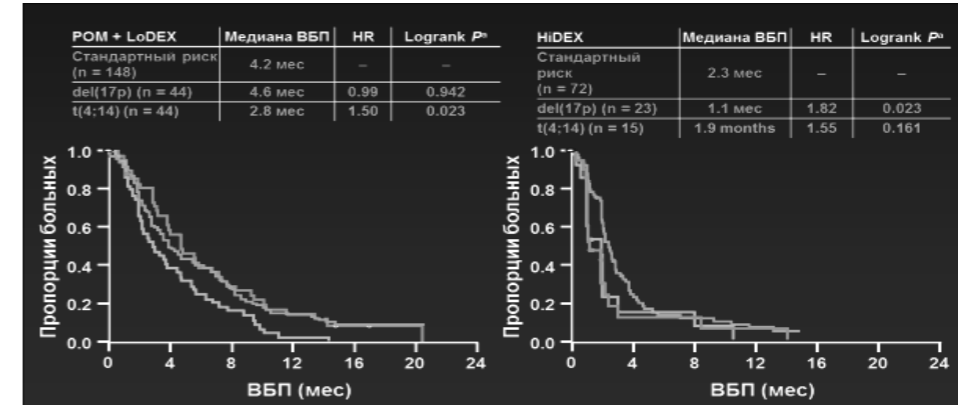


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость в группах цитогенетического риска по результатам исследования MM-003.

Аналогичные результаты выявлены и при анализе общей выживаемости. Как показано на рисунке 3, медиана ОВ в группе стандартного риска при назначении POM+LoDEX составила 14 мес., высоких доз дексаметазона — 9,0 мес., а у пациентов с del(17p) — 12,6 и 7,7 мес. соответственно.

У пациентов с del(17p), получавших HiDEX, общий ответ был ниже, чем в группе стандартного цитогенетического риска (4,3 и 9,7%), в то время как среди больных с t(4;14) он составил 13,3%.

Существенные различия наблюдались в показателях общего ответа в группах цитогенетического риска. У пациентов с del(17p), получавших POM+LoDEX, ОО был сходным с таковым у пациентов из группы стандартного риска (31,8% и 35,1%). В то же время у больных с t(4;14) он

был ниже (15,8%). У пациентов с del(17p), получавших HiDEX, общий ответ был ниже, чем в группе стандартного цитогенетического риска (4,3 и 9,7%), в то время как среди больных с t(4;14) он составил 13,3%. Результаты применения помалидомида с низкими дозами дексаметазона у больных с цитогенетическими абберациями, характерными для высокого риска, позволяют считать, что эта комбинация препаратов является важной опцией в лечении больных высокого риска, причем преимущественно в случае выявления del(17p).

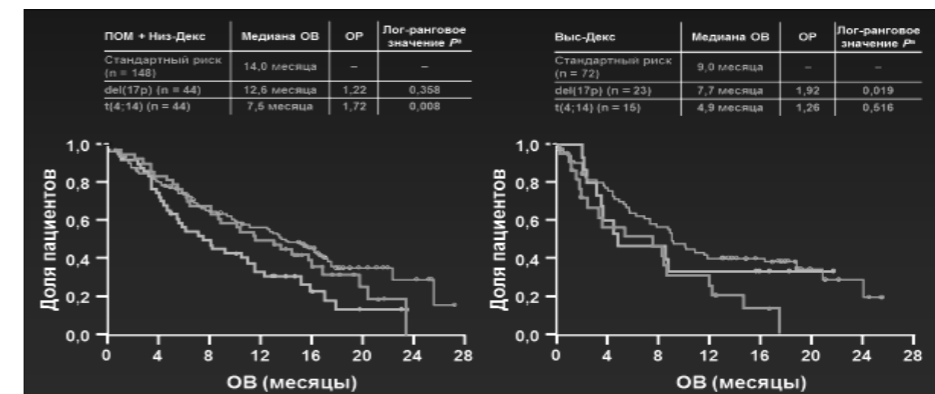


Рис. 3. Общая выживаемость в группах цитогенетического риска по результатам исследования MM-003.

Частота нежелательных явлений в группах больных не зависела от режима терапии и была сходной. Как видно из *таблицы 5*, самым частым нежелательным явлением III–IV степени была миелосупрессия: анемия (33% против 37%), нейтропения (48% против 16%) и тромбоцито-

пения (22% против 26%). Основная негематологическая токсичность III–IV степени включала пневмонию. Однако развитие нейтропении тяжелой степени не коррелировало с риском инфекционных осложнений.

Таблица 5

Нежелательные явления у больных множественной миеломой, получавших POM + LoDex или Hi Dex

Нежелательные явления III–IV степени	POM + LoDex	HiDex
Гематологические		
Нейтропения	48%	16%
Фебрильная нейтропения	10%	0
Анемия	33%	37%
Тромбоцитопения	22%	26%
Негематологические		
Пневмония	11% (V степень — 1%)	8% (V степень — 2%)
Геморрагии	3%	5%
Нейропатия	1%	1%
Тромбоз глубоких вен	1%	0
Снижение толерантности к глюкозе	3%	7%
Гиперкальциемия	4%	5%

Подтверждением результатов исследования MM-003 является исследование IIIb фазы STRATUS (MM-010), объединившее 91 центр из 19 стран Европы. В исследование было включено 682 пациента с рецидивами/рефрактерностью MM с медианой возраста 66 (диапазон 37–88) лет [30]. Медиана количества линий предшествующей терапии составила 5 (диапазон 2–18). Все больные ранее получали леналидомид и бортезомиб, 372 — талидомид и 24 — карфилзомиб. Рефрактерность к леналидомиду наблюдалась у 95,9% больных, к бортезомибу — у 83,7%, одновременно к леналидомиду и бортезомибу — у 82,2% больных. Все пациенты получали помалидомид 4 мг/сут и низкие дозы дексаметазона (40 мг или 20 мг/еженедельно для лиц ≤ или >75 лет (28-дневный цикл).

Весьма позитивные результаты лечения представленной категории больных, получивших до 18 линий предшествующей терапии, обнадеживают. Общий ответ составил 32,6% (≥ ЧР), включая ≥ охЧР — 7,6% и ПР — 0,6%. При медиане наблюдения 16,8 мес. медиана ВБП составила 4,6 мес., ОВ — 11,9 мес. Пациенты, резистентные к леналидомиду, бортезомибу и с двойной рефрактерностью продемонстрировали идентичные показатели ВБП (медиана 4,6, 4,2 и 4,2 мес. соответственно), а ОВ, независимо от рефрактерного статуса, составила 11,9 мес. [30]. Анализ частоты ответа в возрастных группах пациентов выявил идентичные результаты среди пациентов в возрасте ≤65 лет (38%),

>65 лет (32%), ≤70 лет (35%), >70 лет (33%), с медианой длительности 6,5, 9,5, 6,5, 9,5 мес. соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов ≤70 и >70 лет составила 4,1 и 4,7 мес.

Что касается нежелательных явлений, то, как и в исследовании MM-003, наиболее частыми гематологическими осложнениями III–IV ст. были нейтропения (49,7%), анемия (33%), тромбоцитопения (24%). Среди негематологических нежелательных явлений следует отметить инфекции (28,1%, включая 10,9% пневмоний). Частота осложнений во всех возрастных группах не различалась. В целом острая пневмония возникла у 111 больных (16,4%) с излечением в последующем у большинства больных, но 13 (1,9%) больных скончались. Прервали лечение 1,6% больных. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы были назначены 56,4% больным с инфекционными осложнениями и 75,4% больным с нейтропенией. Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов получили 48,4% и 16,1% больных соответственно. В целом серьезные нежелательные явления наблюдались у 62,9% больных, у 15 больных выявлены вторые опухоли (у 5 — солидные опухоли, у 10 — рак кожи). Наиболее частой причиной смерти больных была прогрессия заболевания (35,2%) и плазмоклеточный лейкоз (0,4%) с присоединением инфекционных осложнений (9,3%). Основными причинами снижения дозы помалидомид в ходе терапии были нейтропения (5,9%), тромбоцитопения (4,3%),

слабость (2,5%), пневмония (2,4%). Причинами прерывания терапии — нейтропения (22,6%), тромбоцитопения (11,1%), пневмония (11,2%).

Исследователи, тщательно проанализировав полученные данные, делают вывод, что комбинация помалидомид с низкими дозами дексаметазона в целом неплохо переносится и высокоэффективна в продвинутых стадиях заболевания, при рецидивах/рефрактерных формах MM, в том числе при двойной рефрактерности. Как было указано выше, число линий предшествующей терапии колебалось от 2 до 18, причем больные ранее получали ингибиторы протеасомы и иммуномодулирующие средства 1 и 2 поколения (бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, талидомид).

Интересные данные были представлены G. Morgan et al., которые провели ретроспективный анализ общей выживаемости пациентов

с учетом перехода их, в связи с неэффективностью, из группы с HiDEX (более 50% больных) в группу POM+LoDEX [31]. Авторы использовали 2-этапный метод Вейбулла для выявления различий показателей ОВ при лечении POM+LoDEX или HiDEX. Как видно из *таблицы 6*, нескорректированная ОВ в группах больных, по данным исследования MM-003, составила 12,7 мес. и 8,1 мес. В группе HiDEX прогрессия MM наблюдалась у 129 больных, 22 из них скончались. После перевода больных, в связи с неэффективностью HiDEX, в группу POM–LoDEX выявлено значимое увеличение медианы ОВ в сравнении с группой HiDEX (7,0 мес.). После экстраполяции по средним величинам, разница в показателях ОВ составила 14,6 мес. Прогнозируемая 3-х летняя ОВ в группе больных, получавших POM–LoDEX, составила 21%, а HiDEX — 8%.

Таблица 6

Общая выживаемость после перевода больных из группы HiDEX в группу POM–LoDEX

ОВ, мес.	POM–LoDEX (n=302)	HiDEX (n=152)	Разница
Все пациенты, начавшие получать лечение	12,7 мес.	8,1 мес.	4,6 мес. (OR = 0,74; 95% ДИ 0,56–0,97)
Поправка ОВ после смены терапии	12,7 мес.	5,7 мес.	7,0 мес. (OR = 0,52; 95% ДИ 0,39–0,68)
Различия в продолжительности жизни, экстраполяция по средним величинам ОВ	28,0 мес.	13,4 мес.	14,6 мес.

Таким образом, исследование MM-003 выявило существенные преимущества помалидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона в сравнении с применением высоких доз дексаметазона у больных в продвинутых стадиях заболевания с рецидивом и рефрактерностью, в том числе, с двойной рефрактерностью. Помалидомид хорошо зарекомендовал себя при лечении больных MM из группы высокого цитогенетического риска. После перевода больных из группы HiDEX, в связи с отсутствием ответа/прогрессированием, в группу POM–LoDEX повышение ОВ этих 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, чем у пациентов без смены лечения. При этом медиана ОВ при лечении POM–LoDEX более чем в 2 раза превысила этот показатель при лечении HiDEX.

Проводятся исследования по оценке эффективности помалидомид в комбинации с циклофосфамидом, кларитромицином, бортезомибом, карфилзомибом. Результаты весьма примечательны (см. *табл. 1*). В исследовании A. Palumbo et al. POM назначался в нарастающей дозе 1–2,5 мг/сут в сочетании с циклофосфамидом (50 мг) и преднизолоном (50 мг) через день [32]. После шести 28-дневных циклов ответившие больные переводились на поддерживающее лечение (POM 2,5 мг/сут + преднизолон 25 мг каждый второй день до прогрессирования). У 16 из 55 больных, включенных в исследование, верифицирована двойная рефрактерность. В целом ОО составил 51% (≥ охЧР — 24%), а среди больных с двойной рефрактерностью — 50% (≥ охЧР — 19%). При МПД равной 2,5 мг медиана ВБП составила 10,4 мес., 1-летняя ОВ — 69% (медиана наблюдения — 14,8 мес.).

Еще в одном исследовании I–II фазы была протестирована возможность добавления цикло-

фосфамида к комбинации помалидомида и сниженных доз дексаметазона, т. е. было проведено сопоставление эффективности Pom-LowDex+Cy и PomLow-Dex [33]. В исследование вошли больные, получившие более 2 линий предшествующей терапии, включая иммуномодуляторы и больных с рефрактерностью к леналидому. Дизайн исследования заключался в следующем. В фазе I (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. В фазе II больных рандомизировали на 2 группы: груп-

па 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, Cy 400 мг внутрь 1, 8 и 15-й дни, DEX 40 мг 1, 8, 15 и 22-й дни, n = 30). Больные с прогрессией в группе В переводились в группу D, им был добавлен Cy по 400 мг внутрь 1, 8 и 15-й дни.

Результаты представлены в таблице 7, из которой видно, что ОО в группе С был гораздо выше, чем в группе В (P=0,325). Кроме того, 8 (22%) и 5 (15%) больных достигли минимального ответа в группе В и С соответственно.

Таблица 7

Противоопухолевый ответ в анализируемых группах больных ММ

Ответ	Группа А n (%)	Группа В n (%)	Группа С n (%)	Группа D n (%)
Полная/строгая полная ремиссия	1 (10)	1 (3)	1 (3)	—
Очень хороший частичный ответ	1 (10)	4 (11)	3 (9)	—
Частичная ремиссия	3 (30%)	9 (25%)	18 (53)	1 (6)
Минимальный ответ	2 (20%)	8 (22)	5 (15)	4 (23)
Стабилизация	2 (20)	7 (19)	1 (3)	8 (47)
Прогрессия	1 (10)	5 (14)	3 (9)	4 (23)
Не оценивалось	—	2 (6)	3 (9)	—
Общий ответ (≥ЧР)	—	14 (39)	22 (65)	1 (6)

Медиана ВБП в группе В составила 4,4 мес., в группе С — 9,5 мес., а медиана ОВ — 16,8 мес. и не достигнута (P=0,106), соответственно. Различие показателей выживаемости (хотя статистически не значимое) выявлено несмотря на то, что 17 больных из группы В перешло в группу D. У больных из группы стандартного цитогенетического риска (без t(4;14) и del(17p)) показатели выживаемости были гораздо лучше. В группе С медиана ВБП составила 12,1 мес., ОВ — не достигнута, в группе В — 4,4 мес. и 16,5 мес. (P=0,091 и 0,02), соответственно. 17 пациентов, в связи с прогрессией заболевания, были переведены из группы В в группу D. Как видно из представленных в таблице 7 данных, у 1 пациента удалось достичь частичной ремиссии и у 4 — минимального ответа, т. е. клиническое преимущество получено у 29% больных. Медиана ВБП от момента перехода в группу D составила 4,4 мес. Авторы обращают также внимание на предикторы эффективности терапии — число линий предшествующей терапии, высокий цитогенетический риск, повышенный уровень β₂-микроглобулина, группа В против группы С. В то же время медиана ОВ 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+Cy) — 17,6 vs 7,5 мес., P=0,09). Число линий предшествующей терапии не оказало влияние на ВБП (P=0,593) и ОВ (P=0,790) в группах В и С.

Из нежелательных явлений следует отметить миелосупрессию, которая чаще наблюдалась в группе С (за счет использования циклофосфамида), но различие было не существенным (Рис. 4). Анемия, нейтропения и тромбоцитопения III–IV ст. тяжести были выявлены у 11, 31 и 6% больных группы В и у 24, 52 и 15% — группы С, соответственно (анемия, P=0,21; нейтропения, P=0,14; тромбоцитопения, P=0,25). Фебрильная нейтропения наблюдалась также у равного количества больных (11 и 12%).

Таким образом, Pom-LowDex — хорошо переносимая схема лечения, при назначении которой удается получить более высокие показатели общего ответа и ВБП, чем при применении Pom-LowDex у больных ММ, рефрактерных к леналидому. Однако в группе высокого риска лучше проявил себя 2-х компонентный режим и Pom-LowDex.

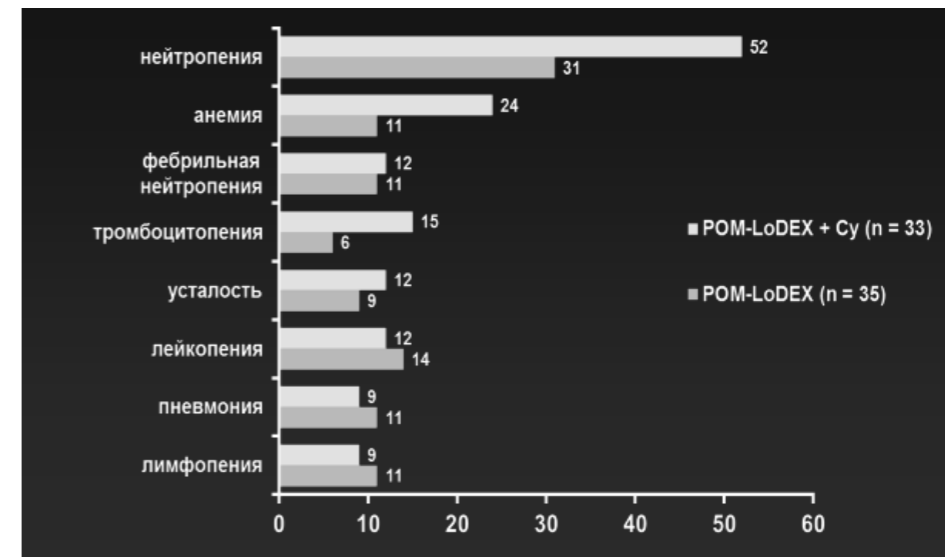


Рис. 4. Нежелательные явления III–IV ст. тяжести у > 5% пациентов с ММ, при применении Pom-LowDex+Cy и Pom-LowDex.

Перспективно использование помалидомида в комбинации с бортезомибом, что было показано в одном из клинических исследований I фазы. Помалидомид назначался в увеличивающихся дозировках от 1 до 4 мг/сут (1–14-й день), бортезомиб вводился внутривенно в дозе 1,0–1,3 мг/м² (в 1, 4, 8 и 11-й дни 1–8-го цикла; в 1 и 8-й дни с 9-го цикла), дексаметазон больные принимали внутрь (20 мг или 10 мг для больных до 75 или старше 75 лет соответственно в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, 1–8-го цикла; в 1, 2, 8 и 9-й дни начиная с 9-го цикла лечения) [34]. Первые результаты применения POM в дозе 4 мг и бортезомиба 1,3 мг/м² весьма впечатляющие (см. табл. 1): ОО — 73%, охЧР — 27%, СЗ — 27%. Объективный ответ зарегистрирован уже после 1-го цикла лечения. Причем данное сочетание оказалось эффективным при высоком цитогенетическом риске.

Аналогичное исследование было предпринято спустя год M. Q. Lacy et al. [35] Они использовали комбинацию помалидомида с бортезомибом и дексаметазоном (PVD) в лечении пациентов с рецидивом ММ, получивших 1–4 линии предшествующей терапии (медиана 3), содержащей ИМС и бортезомиб и резистентные к леналидому. Причем в фазе I исследования (n = 9) авторы использовали 2 дозовых уровня бортезомиба: 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. Уровень 2 (n=6): еженедельно BORT в дозе

1,3 мг/м². В фазе II исследования противоопухолевой активности режима POM+DEX+BORT использован дозовый уровень 2 (n=41). В фазе I была достигнута максимально переносимая доза (МПД), в фазе II — оценена эффективность комбинации.

В исследование вошли больные с медианой возраста 66 лет (медиана) и медианой времени от установления диагноза до включения в исследование 46 мес. (15–142 мес.). У 25% больных выявлен высокий цитогенетический риск (классификация mSMART). Все больные ранее получали леналидомид, 17% — талидомид, 57% — бортезомиб, 56% — алкилирующие препараты и в 68% случаев ранее была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. При медиане наблюдения, равной 9 мес., у 72% больных прогрессии не обнаружено, 96% — живы и 66% больных продолжали получать запланированное лечение. Среди нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, авторы отметили развитие анемии, слабости, лейкопении и тромбоцитопении; однако в преобладающем большинстве — I–II ст. тяжести. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) наблюдался лишь у одного пациента.

Эффективность лечения удалось оценить у 42 больных. Как видно из таблицы 8, общий ответ составил 81% (≥ЧР), включая 3% — строгой полной ремиссии (сПР) и 5% — ПР. Комбинация PVD оказалась высокоэффективной у больных из группы высокого риска.

Таблица 8

Эффективность помалидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном у больных рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы

Эффективность	Ответ (n = 42)
Общий ответ	81%
сПР	3%
ПР	5%
ОхЧР	8%
ЧР	18%
Общий ответ в группе высокого риска	82%
Медиана беспрогрессивной выживаемости	17,7 мес. (95% КИ: 9,5 — не достигнута)

По заключению авторов, 3-компонентная комбинация PVD характеризуется высокой эффективностью при лечении больных, получивших более 3 линий предшествующей терапии, рефрактерных к леналидомиду, с высоким цитогенетическим риском, позволяя достичь ответа более, чем у 80% больных. Нежелательные явления управляемы и в основном проявляются умеренной цитопенией.

Интересные данные получены при применении РОМ в сочетании с карфилзомибом (Cfz). Карфилзомиб — ингибитор протеасомы 2-го по-

коления, структурно отличающийся от бортезомиба. Все больные, вошедшие в исследование, были рефрактерны к леналидомиду и 97% — к бортезомибу. После шести 28-дневных циклов ОО достигли 50% больных, включая 13% — охЧР и 37% — ЧР [36]. Данная комбинация оказалась эффективной в различных группах цитогенетического риска. Медиана ВБП составила 7,4 мес., 1-летняя ОВ — 90%, причем существенных различий в группах высокого и стандартного цитогенетического риска не обнаружено (табл. 9).

Таблица 9

Результаты лечения больных ММ схемой РОМ + Cfz + D в группах цитогенетического риска

Результат лечения	Высокий риск, del(17p)/t(14;16)	Промежуточный риск, t(4;14)/гиподиплоидия	Стандартный риск, гипердиплоидия/t(11;14)	Эффективность в целом
охЧР	0	0	4 (22%)	4 (14%)
ЧР	4 (80%)	2 (33%)	6 (33%)	12 (41%)
МО	1 (20%)	1 (17%)	3 (17%)	5 (17%)
СЗ	0	2 (33%)	3 (17%)	5 (17%)
ПЗ	0	1 (17%)	2 (11%)	3 (10%)

Примечание. РОМ — помалидомид, Cfz — карфилзомиб, D — дексаметазон.

В 2016 г. С. А. Rosenbaum et al. также были опубликованы результаты (фаза I/II) применения помалидомида в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном у больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ [37]. При медиане циклов 7,2 (0,6–27,1 циклов) частичный ответ достигнут у 84% больных. Очень хорошая частичная ремиссия составила 26%, а полная ремиссия (ПР/бПР) — 12%. 18-месячная ВБП для 55 больных, вошедших в исследование, состави-

ла 12,9 мес. (медиана), а оценочная ОВ — 86,5%. На 22 Конгрессе Европейской гематологической ассоциации Jakubowiak A. J. et al. [38] были доложены заключительные результаты исследования эффективности и переносимости 3-х компонентного режима КРd (фаза I/II). В исследовании фазы I, для определения МПД препаратов, было включено 40 больных: помалидомид (РОМ) 3–4 мг внутрь (дни 1–21-й), 20–36 мг/м² карфилзомиба (CFZ) (в/в дни 1, 2, 8, 9, 15,

16-й в 1–8 цикле, и дни 1, 2, 15, 16 — с 9 цикла), 40/20 мг DEX еженедельно (циклы 1–4/5–8; 28-дневные циклы. Назначение CFZ начинали с 20 мг/м² в 1,2 дни. В фазу II вошли 65 (для оценки эффективности осталось 64) больных: 4 пациента получали 20 мг/м² CFZ, 3 мг РОМ, 29–20 мг/м² CFZ и 4 мг РОМ), 32–20/27 мг/м² CFZ, 4 мг РОМ). Медиана возраста больных составила 63 года, медиана времени от установления диагноза — 5,1 года, медиана числа линий предшествующей терапии — 2, у 94% пациентов выявлена рефрактерное заболевание. МПД CFZ был 20/27 мг/м² и для РОМ — 4 мг. Обнаруженные в процессе лечения гематологические нежелательные явления III–IV ст. включали нейтропению (25%) и лимфопению (14%), а негематологические (все степени) — слабость (51%), одышку (42%), гастроинтестинальные (45%). Общий ответ (≥ЧР) составил 63% после 1 цикла лечения и 77% — после 4 циклов. После 20,9 циклов (медиана; 1–49), ≥МО получен у 95%, ≥ЧР — у 84%, ≥ОхЧР — у 52%, ≥нПР — у 20%. Такие же результаты зарегистрированы в популяции пациентов, рефрактерных к леналидомиду (n = 51): ≥ЧР — 84%. При медиане наблюдения 21 (1–49) мес. медиана ВБП для всех больных составила 16,8 мес., 2-летняя ОВ — 76,8%. КРd оказалась высокоэффективной в группах цитогенетического риска: стандартный риск (n = 38) vs высокого риска (n = 21) ≥ЧР — 89% vs 81%, ≥ близкая к полной ремиссии (бПР) — 24% vs 10%, медиана ВБП — 22,3 vs 10,6 мес. и 2-летняя ОВ — 90,8% vs 56,0%.

Таким образом, КРd — хорошо переносимая и высокоактивная комбинация (≥ЧР 84%) с обнадеживающим показателем ВБП (медиана 16,8 мес.) при рецидивирующих/рефрактерных (к леналидомиду) формах ММ.

Проводятся исследования I–II фазы по оценке эффективности комбинации помалидомид + дексаметазон + циклофосфамид + пегилированный липосомальный доксорубин у больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и двойной рефрактерностью. Опубликованы результаты применения помалидомида в сочетании с кларитромицином у пациентов с ММ, рефрактерных к леналидомиду (73%), бортезомибу (70%) и к обоим препаратам (64%) (см. табл. 1). Результаты этого исследования были впервые доложены на конгрессе американской гематологической ассоциации Т. М. Mark в 2012 г. Общий ответ при использовании указанного сочетания препаратов составил 57% (ЧР — 34%, охЧР —

17%, сПР — 6%), а контроль над опухолевым процессом (≥СЗ) достигнут у 90,7% больных. При рефрактерности к леналидомиду ОО составил 63% (≥охЧР — 23%), бортезомибу — 56% (≥охЧР — 22%), при двойной рефрактерности — 54% (≥охЧР — 20%). Побочные эффекты III и IV степени тяжести включали анемию (25%), нейтропению (40%), лимфопению (37%), фебрильную нейтропению (3%), гипергликемию (11%) и слабость (6%) [39].

Недавно опубликованы результаты применения помалидомида в комбинации с даратумумабом [40]. Даратумумаб является человеческим моноклональным антителом иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ), которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток множественной миеломы. В многоцентровое рандомизированное исследование 1b фазы было включено 103 пациента, которым был назначен в/в даратумумаб 16 мг/кг еженедельно 1–2 циклы, затем каждые 2 недели 3–6 циклы и в последующем каждые 4 недели до прогрессии. Помалидомид больные получали по 4 мг внутрь 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг (20 мг для пациентов >75 лет) еженедельно до и после инфузии даратумумаба с целью снижения риска инфузионных реакций. Медиана возраста больных составила 64,0 (35–86) года, 51% были в возрасте >65 лет. Все больные ранее получали леналидомид, 98% — бортезомиб, 98% — оба препарата, 33% — карфилзомиб, 74% — аутоТГСК. У 30% больных наблюдалась рефрактерность к карфилзомибу, у 89% и 71% — к леналидомиду и бортезомибу, соответственно, и у 71% больных выявлена двойная рефрактерность. 76% больных получили ≥3 линий предшествующей терапии, медиана числа предшествующих линий — 4 (1–13), медиана времени от установления диагноза — 5,1 (0,4–16,0) года. У 25% больных обнаружен высокий цитогенетический риск, в основном регистрировалась del17p (18%). Медиана длительности исследования составила 6,7 (0,0–20,0) мес.

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, представлены в таблице 10. Нейтропения III–IV ст. чаще всего возникала в течение первых 2 мес. терапии. Трансфузии эритроцитарной массы или тромбоконцентратов были назначены 27% и 13% больным, соответственно. Среди тяжелых осложнений следует отметить пневмонию (9%), сепсис и фебрильную нейтропению (по 5%), анемию и одышку (по 3%).

Таблица 10

Наиболее частые (>25 %) нежелательные явления, связанные с лечением по программе даратумумаб, помалидомид, дексаметазон

Нежелательные явления	Все степени (%)	III–IV ст. (%)
В целом	100	99
Нейтропения	80	77
Анемия	54	28
Слабость	52	12
Жидкий стул	43	4
Тромбоцитопения	42	19
Кашель	38	1
Лейкопения	37	24
Запоры	34	0
Одышка	32	8
Тошнота	31	0
Повышение температуры	30	2
Боли в спине	28	6
Инфекции верхних дыхательных путей	28	3
Мышечные спазмы	27	1

Общий ответ (ОО) составил 60% (95% КИ, 50,1%–69,7%): 8%, 9%, 25% и 18% больных достигли сПР, ПР, ОхЧР или ЧР соответственно. Еще у 2% больных выявлен минимальный ответ. Среди 17 больных, достигших \geq ПР, 35%, 29% и 6% пациентов были MRD (минимальная остаточная болезнь)-негативными при уровнях чувствительности 10^{-4} , 10^{-5} и 10^{-6} соответственно. Следует отметить достаточно высокую эффективность программы, независимо от числа линий предшествующей терапии. Так, ОО составил 64%, 65% и 55% соответственно у больных с числом линий предшествующей терапии 2, 3 и >3. Кроме того ОО был сходным в группах стандартного и высокого цитогенетического риска (59%). Медиана продолжительности ответа не была достигнута. В целом медиана ВБП составила 8,8 (95% КИ, 4,6–15,4) мес., 12-месячная выживаемость без прогрессирования — 42% (31,5–51,9), а медиана времени до прогрессии — 10,4 мес. (95% КИ, 6,7–не достигнута). Среди ответивших больных 6- и 12-месячная выживаемость без прогрессии были выше и составили 85% (95% КИ, 72,4–91,7) и 68% (53,2–78,8) соответственно. При медиане наблюдения, равной 13,1 (0,2–25,8) мес., медиана ОВ составила 17,5 (13,3–не достигнута) мес. По предварительным данным медиана ВБП в группе стандартного риска составила 10,3 мес., а в группе высоко-

го — 3,9 мес. В то же время показатели 12-месячной ОВ были сходными — 66% (95% КИ, 52,8%–77,0%) и 61% (95% КИ, 36,0%–78,2%) соответственно, медиана ОВ не достигнута (95% КИ, 12,8–не достигнута) и 12,6 (95% КИ, 5,4–не достигнута) мес. соответственно.

Авторы делают заключение, что комбинация даратумумаб+PomDex эффективна у тяжело предлеченных больных ММ. У 42% больных был получен \geq ОхЧР. Причем противоопухолевый ответ наблюдался во всех анализируемых подгруппах, в том числе при двойной рефрактерности и в группах цитогенетического риска. Важно, что у части больных удалось добиться максимальной редукции опухолевого процесса, что характеризовалось MRD-негативным статусом.

Помалидомид можно комбинировать не только с анти-CD38 моноклональным антителом, но, как показали исследования, и с ингибиторами чекпойнта (контрольных точек). Иммунологические контрольные «точки» — система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. Одним из перспективных методов иммунотерапии опухолей является блокировка ингибирующего сигнала, передающегося через иммунологические

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

контрольные точки, приводящая к реактивации противоопухолевого иммунного ответа. К ингибиторам чекпойнта относятся два моноклональных антитела, которые пытаются использовать в терапии рецидивирующих рефрактерных форм ММ — пембролизумаб и ниволумаб.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, направленное против PD-1, который является рецептором иммунной контрольной точки и ограничивает активность Т-лимфоцитов. Как показали исследования, PD-1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2 представляют собой перспективные терапевтические мишени при опухолевых заболеваниях. При активации Т-клеток рецепторы PD-1 экспрессируются на Т-клетках и ингибируют иммунный ответ путем взаимодействия PD-L1 и PD-L2 на антигенпрезентирующих дендритных клетках и PD-L1 на опухолевых клетках. Причем наиболее высокий уровень экспрессии PD-L1 наблюдается на клетках больных с рецидивами и рефрактерными формами ММ. Специфическая блокада PD-1/PD-L1/PD-L2 моноклональными антителами усиливает противоопухолевый иммунитет. ИМС, в том числе помалидомид, стимулируют эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, подавляют регуляторные Т-клетки, и изменяют широкий спектр цитокинов, включая интерферон- γ и интерлейкин-2. Помалидомид стимулирует также полифункциональную активность Т-клеток с увеличением доли иммунных контрольных точек В- и Т-лимфоцитов [41]. Применение помалидомида в комбинации с пембролизумабом может повысить противоопухолевый клеточный иммунитет и привести к улучшению эффективности лечения больных ММ с рецидивами и рефрактерностью.

А. Vadros et al. провели одноцентровое исследование II фазы, в котором оценили эффективность 3-х компонентной программы терапии — пембролизумаб+помалидомид+низкие дозы дексаметазона [42]. В исследование были включены 48 больных с рецидивами и рефрактерностью, получившие 3 (медиана) линии предшествующей терапии (от 2 до 5), включающей ингибиторы протеасомы (бортезомиб или карфилзомиб) и ИМС (талидомид или леналидомид). Рефрактерность определяли, как прогрессию на терапии или в течении 60 дней после ее завершения. Пембролизумаб назначали в/в в дозе 200 мг каждые 2 недели. Помалидомид больные получали внутрь по 4 мг с 1 по 21-й день, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю (пациентам старше

70 лет — 20 мг). Циклы повторяли каждые 28 дней в течение 2 лет.

Общий ответ составил 60%, при этом 3 (6%) больных достигли сПР, 1 (2%) — ПР, 9 (19%) — ОхЧР и 16 (33%) — ЧР. Кроме того, в 3 (6%) случаях зарегистрирован МО, в 11 (23%) — СЗ и только в 2 (4%) — прогрессия. При медиане наблюдения 15,6 мес. медиана ВБП составила 17,4 мес. (95%КИ 11,7–18,8); медиана ОВ не достигнута (95% КИ 18,9–не достигнута). Ответ среди больных с двойной рефрактерностью и в группе высокого цитогенетического риска составил 68 и 56% соответственно. Медиана ВБП больных с высоким цитогенетическим риском составила 15,1 мес. (95% КИ 9,1–17,9), с низким риском — 19 мес. (95% КИ 16,0–не достигнута) (P = 0,04). Исследование показало, что высокий цитогенетический риск, возраст, стадия и изотип миеломы, рефрактерный статус не оказывали влияния на ВБП. Что касается нежелательных явлений, связанных с терапией, то они были обнаружены у 35 (73%) больных, однако \geq III ст. только у 20 (42%) больных. Один пациент погиб от сепсиса, возникшего на фоне нейтропении. Большинство негематологических нежелательных явлений характеризовались появлением слабости, гиперкальциемии, головокружения, запоров. Респираторные симптомы всех степеней тяжести наблюдались у трети пациентов, включая одышку (31%), инфекции верхних дыхательных путей (33%), пневмонию (21%) и грипп А (8%). У 6 больных был документально подтвержден аутоиммунный интерстициальный пневмонит, но только в 1 случае III ст. тяжести.

Таким образом, комбинация пембролизумаба с помалидомидом и низкими дозами дексаметазона — многообещающая терапевтическая опция для больных ММ с рецидивами или рефрактерностью к ингибиторам протеасомы и ИМС (талидомиду и леналидомиду).

Почечная недостаточность, как известно, является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ [1]. Между тем, примерно, у 20–30% больных ММ почечная недостаточность выявляется уже при постановке диагноза, а \approx 2–13% из них нуждаются в гемодиализе. Среди препаратов, которые можно использовать у этой категории больных, хорошо зарекомендовал себя помалидомид в комбинации с дексаметазоном (POM+ LoDEX), что продемонстрировано в исследовании ММ-002, ММ-003, ММ-010.

Помалидомид метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, главным образом с участием изоэнзимов CYP1A2 и CYP3A4

и в меньшей степени СУР2С19 и СУР2Д6. Только 2% введенного неизмененного препарата выводится с почками. Причем фармакокинетические параметры помалидомида не меняются у пациентов с почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с сохраненной функцией почек.

В исследовании ММ-010 признаки умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) наблюдались у 36% из 452 пациентов [43]. Важно отметить, что различий в частоте основных гематологических и негематологических нежелательных явлений III–IV ст. между пациентами с умеренной почечной недостаточностью и без таковой не были обнаружены. Исследование ММ-02 продемонстрировало эффективность и безопасность POM+LoDEX у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) [25, 26].

Недавно опубликованы результаты еще одного многоцентрового исследования фазы II (ММ-013), показавшего безопасность и эффективность этого режима у больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ, осложненной

почечной недостаточностью и нуждавшихся, в том числе, в гемодиализе [44]. 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. Все больные получили ≥ 1 линии предшествующей терапии (медиана 4, от 1 до 10) и прогрессировали во время или после последней линии терапии. Медиана возраста больных — 72 (52–86) года. Все больные ранее получали леналидомид, 97,5% — бортезомиб. Больным назначено лечение по программе POM+LoDEX, которое проводилось до прогрессии или до непереносимой токсичности. Эффективность POM+LoDEX и нежелательные явления, возникшие в ходе проведения терапии, представлена в таблице 11. Общий ответ составил 39,4%, медиана ВВП — 6,5 мес., ОВ — 17,7 мес. Нежелательные явления, потребовавшие снижения дозы, составили 18,2%, 14,7% и 14,3% в группах А, В и С, соответственно.

Таблица 11

Эффективность POM+LoDEX и нежелательные явления при лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и почечной недостаточностью

	Группа А, n=33	Группа В, n=34	Группа С, n=14
Нежелательные явления III–IV степени тяжести			
Гематологические			
Нейтропения	60,6%	44,1%	57,1%
Анемия	27,3%	35,3%	57,1%
Тромбоцитопения	27,3%	17,6%	42,9%
Фебрильная нейтропения	3%	2,9%	0
Негематологические			
Инфекции	36,4%	26,5%	28,6%
Пневмония	12,1%	5,9%	7,1%
Эффективность			
ОО (\geq ЧР)	39,4%	29,4%	14,3%
Клиническая эффективность (\geq МО)	48,5%	38,2%	21,4%
ВВП, медиана (95% КИ)	6,5 мес. (4,6–10,6)	4,2 мес. (2,8–6,5)	2,4 мес. (1,0–6,4)
ОВ, медиана (95% КИ)	17,7 мес. (7,8–не достигнута)	11,8 мес. (6,4–14,3)	5,2 мес. (1,8–9,7)
Почечный ответ	21,2%	35,3%	7,1%

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что POM+LoDEX является эффективной программой терапии больных

с рецидивами/рефрактерными формами ММ с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, включая пациентов на гемодиализе

зе. У пациентов с почечной недостаточностью не требуется изменения дозы помалидомида. В дни гемодиализа помалидомид следует принимать после выполнения процедур.

Следует также отметить, что помалидомид неплохо проявил себя в терапии экстрамедуллярной плазмоцитомы, что, в частности показано в одном из исследований II фазы [45]. В исследование было включено 174 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ, у 13 (7,5%) из которых диагностированы экстрамедуллярные плазмоцитомы. При применении помалидомида у 31% больных в этой подгруппе удалось добиться ответа (\geq ЧР). Еще в одном исследовании в терапии 4 пациентов с рецидивами ММ и с мягкоткаными экстрамедуллярными плазмоцитомами была использована комбинация помалидомида с пембролизумабом и низкими дозами дексаметазона [42]. У 1 пациента удалось добиться строгой полной ремиссии и у 2 — ОхЧР. У 4-го больного наблюдалась стабилизация, но после дополнительной лучевой терапии получена ОхЧР. Такие результаты в прогностически неблагоприятной группе больных обнадеживают.

В 2017 году опубликованы рекомендации ESMO [46] и NCCN [47], согласно которым комбинация помалидомида с низкими дозами дексаметазона является рекомендуемой терапевтической опцией для больных, получивших, по крайней мере, две предшествующие линии терапии, включающей леналидомид и бортезомиб и у которых выявлено прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после завершения последней линии терапии (категория 1 по версии NCCN). Эксперты NCCN рекомендуют еще одну комбинацию для лечения больных с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ — Kpd (карфилзомиб+помалидомид+низкие дозы дексаметазона); показания аналогичны, но категория 2А. Основанием для использования этой комбинации послужили весьма позитивные результаты фазы I и II, представленные выше в этой статье [36, 37]. Вероятно, в скором времени получит признание трехкомпонентная комбинация — помалидомид+бортезомиб+дексаметазон (PVD). Эффективность этой комбинации показана в многоцентровых исследованиях I и II фазы [34, 35]. В настоящее время идет исследование III фазы (ММ-007), в котором сопоставляется эффективность и безопасность двух режимов терапии при рецидивах и рефрактерных формах ММ — PVD и VD и которое позволит окончательно определиться в эффективности и преимуществах PVD перед VD [48].

Помалидомид под названием Имновид® был зарегистрирован для клинического применения в Российской Федерации 07.05.2015. Показания такие же, т. е. помалидомид применяется в сочетании с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов в ≥ 3 линии терапии множественной миеломы, которые получили, по крайней мере, две предыдущие схемы лечения, включавшие леналидомид и бортезомиб, и у которых на фоне последней линии терапии развилось прогрессирование заболевания.

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. Продолжать лечение в максимально переносимой дозе необходимо до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. После достижения стабильной эффективной дозы следует рассмотреть вопрос о снижении дозы дексаметазона для улучшения длительной переносимости.

При использовании помалидомида, как и других ИМС, обязательной является профилактика тромбоэмболических осложнений. Для профилактики тромбозов больным, получающим ИМС, назначают низкомолекулярные гепарины, аспирин, варфарин [1, 49]. При проведении профилактики тромбозов учитывают индивидуальные факторы риска:

- возраст, ожирение, центральные венозные катетеры, водители ритма, тромбозы в анамнезе, сопутствующие заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, сахарный диабет), инфекции, длительный постельный режим, хирургические вмешательства, травмы (в пределах 40 дней), наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе;

- факторы риска, обусловленные множественной миеломой — само заболевание, большая масса опухоли, парапротеинемия, синдром гипервязкости, высокий уровень эндотелиального фактора роста сосудов;

- факторы риска, связанные с терапией — доксорубицин, высокие дозы кортикостероидов (эквивалентно ≥ 480 мг дексаметазона в мес.), эритропоэтины [50, 51].

При отсутствии факторов риска или выявлении у больных ММ не более одного фактора риска (стандартный риск) показано назначение аспирина (100–325 мг/сут); при 2-х факторах риска и более (высокий риск) больным, получающим высокие дозы дексаметазона, доксорубицин или комбинированную терапию, — низ-

комолекулярные гепарины (эноксапарин или его эквивалент 40 мг/сут) или варфарин в терапевтических дозах с достижением целевого МНО (международное нормализованное отношение) 2,0–3,0. Риски следует оценивать перед началом каждого очередного цикла терапии.

Пациенты, впервые начинающие терапию помалидомидом, должны иметь относительно сохраненный гемопоэз (абсолютное число нейтрофилов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, тромбоциты $75 \times 10^9/\text{л}$ и более) и клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, 45 мл/мин и более. При уровне сывороточного креатинина более 3 мг/дл от назначения помалидомида следует воздержаться. При нейтропении IV степени лечение следует дополнить гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). При числе нейтрофилов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, доза помалидомида должна быть стандартной. При снижении числа нейтрофилов необходимо редуцировать дозу помалидомида до 3 мг/сут, а при последующих рецидивах нейтропении до 2 мг/сут и далее — 1 мг/сут. В случае фебрильной нейтропении (лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ и абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) помалидомид отменяют. Больной должен получать G-CSF и антибиотики; еженедельный контроль числа нейтрофилов. При разрешении лихорадки и повышении нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ терапия помалидомидом возобновляется в сниженной на одну ступень дозе [1]. Некоторыми авторами для предотвращения нейтропении и профилактики инфекционных осложнений, в первые 3 цикла применения помалидомида, рекомендуется назначать G-CSF и антибиотики, что снижает риск тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений [52]. K. L. Cooper et al. выполнили системный мета-анализ 20 рандомизированных исследований, в которых в качестве первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию, применялись/не применялись различные колониестимулирующие факторы — пегфилграстим, филграстим, ленограстим. Согласно полученным данным, независимо от применяемого колониестимулирующего фактора, у больных наблюдалось существенное снижение числа эпизодов фебрильной нейтропении в сравнении с больными, не получавшими их [53].

Особого внимания требуют пожилые пациенты (>65 лет), у которых риск развития инфекционных осложнений, в том числе пневмонии, гораздо выше, чем у молодых пациентов. Снижать дозу помалидомида у пожилых пациентов

необходимости нет. Пациентам старше 75 лет показано снижение дозы дексаметазона с 40 мг до 20 мг 1 раз в неделю.

При тромбоцитопении IV степени (содержание тромбоцитов $<25 \times 10^9/\text{л}$) также временно приостанавливают прием помалидомида. При уровне тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$ терапию возобновляют в дозе, сниженной до 3 мг/сут [1, 54]. Если у больного ММ на фоне лечения развивается анемия (гемоглобин менее 100 г/л), показано использование рекомбинантных эритропоэтинов. При достижении уровня гемоглобина 120 г/л эритропоэтины отменяют, так как возникает риск возникновения тромбозов. Следует помнить, что назначение эритропоэтинов больным, получающим помалидомид в комбинации с дексаметазоном, требует особого контроля, так как использование всех этих препаратов увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений. В целом, в случае развития гематологической токсичности IV степени или негематологической \geq III степени, показано снижение дозы помалидомида в следующей последовательности: 4 мг–3 мг — 1 мг.

Как уже указывалось выше, помалидомид метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450 с участием изоэнзимов CYP1A2 и CYP3A4. В связи с этим не следует помалидомид назначать одновременно с такими противомикробными препаратами из группы фторхинолонов, как ципрофлоксацин и эноксацин, которые являются ингибиторами CYP1A2 и могут увеличить риск развития нежелательных явлений.

Помалидомид, как и другие ИМС, обладает потенциальной тератогенностью. Женщины детородного возраста перед началом терапии помалидомидом должны иметь 2 негативных теста на беременность. Повторные тесты необходимы перед каждым циклом терапии. Пациенты мужского пола должны соблюдать методы контрацепции на всем протяжении и в течение 28 дней после окончания лечения помалидомидом [54].

Таким образом, 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.

Внедрение в клиническую практику, в первую очередь, комбинации помалидомида с низкими дозами дексаметазона позволит существенно

улучшить результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами множественной миеломы, в том числе рефрактерных одновременно к бортезомибу и леналидомиду. Комбинация POM–LowDex является базовой схемой для 3-компонентных режимов терапии, так как ее эффективность и безопасность продемонстрирована результатами крупных многоцентровых рандомизированных исследований. Безусловно, в ближайшее время получат распространение в клинической практике комбинации помалидомида с циклофосфамидом (POM–LowDEX+Cy) и с бортезомибом (PVD),

эффективность и безопасность которых уже протестирована результатами исследования I–II фазы. Идут исследования и по оценке эффективности иных комбинаций — с ингибиторами протеасомы 2 поколения, с моноклональными антителами. 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, для пациентов с продвинутыми стадиями болезни и высоким цитогенетическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома: руководство для врачей. — М: МК. — 2016. — 504 с.
2. Ludwig H., Bolejack V., Crowley J. et al. Survival and Years of Life Lost in Different Age Cohorts of Patients With Multiple Myeloma. // J Clin Oncol. — 2010. — Vol. 28. — 1599–1605.
3. Brenner H., Gondas A., Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. // Blood. — 2008. — Vol. 111, N5. — P. 2521–2526.
4. Barlogie B., Attal M., Crowley J. et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. // J Clin Oncol. — 2010. — Vol. 28, N7. — P. 1209–1214.
5. Facon T., Dimopoulos M. A., Dispenzieri A., et al. Initial Phase 3 Results of The First (Frontline Investigation of Lenalidomide + Dexamethasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 0701) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Ineligible for Stem Cell Transplantation (SCT) // Blood. — 2013. — Vol. 122, N21. — Abstr. 2.
6. 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, N1. — P. 149–157.
7. 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.
8. Zhu D., Corral L. G., Fleming Y. W., Stein B. Immunomodulatory drugs Revlimid (lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation. // Cancer Immunol Immunother. — 2008. — Vol. 57, N12. — P. 1849–1859.
9. 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.
10. 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.
11. Li S., Pal R., Monaghan S. A. et al. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP β translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. // Blood. — 2011. — Vol. 117. — P. 5157–5165.
12. Rychak E., Mendy D, Miller K, et al. Overcoming resistance: the use of pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in resensitizing lenalidomide (Len)-resistant multiple myeloma (MM) cells. // Haematologica. — 2011. — Vol. 96. — Vol. s1. — P. s126. [abstract P-328].
13. Bolzoni M., Abeltino M., Storti P. et al. The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and RANKL/OPG ratio in myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. // Blood. — 2010. — Vol. 116. — P. 201 [abstract 448].
14. Mitsiades N., Mitsiades C. S., Poulaki V. et al. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2002. — Vol. 99, № 22. — P. 14374–14379.
15. Verhelle D., Corral L. G., Wong K. et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67, № 2. — P. 746–755.
16. Schey S., Ramasamy K. Pomalidomide therapy for myeloma. // Expert Opin Investig Drugs. — 2011. — Vol. 20. — P. 691–700.

17. Terpos E., Kanellias N., Christoulas D. et al. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. // *OncoTargets and Therapy*. — 2013. — Vol. 6. — P. 531–538.
18. 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.
19. Streetly M.J., Gyertson K., Daniel Y. et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. // *Br J Haematol*. — 2008. — Vol. 141, № 1. — P. 41–51.
20. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Randomized, Open Label Phase 1/2 Study of Pomalidomide (POM) Alone or in Combination with Low-Dose Dexamethasone (LoDex) in Patients (Pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment That Includes Lenalidomide (LEN) and Bortezomib (BORT): Phase 2 Results. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2011. — Vol. 118. — P. 634.
21. Richardson P.G., 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, № 11. — P. 1961–1967.
22. Lacy M.Q., Kumar S.K., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Relapsed Myeloma: Long Term Follow up and Factors Predicting Outcome in 345 Patients. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2012. — Vol. 120. — P. 201.
23. Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. High Response Rates to Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Refractory Myeloma, Final Analysis of IFM 2009–02. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2011. — Vol. 118. — P. 812.
24. Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009–02. Published online before print January 14, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-452375. // *Blood*. — 2013. — P. 121, № 11. — P. 1968–1975.
25. Vij R., Richardson P.G., Jagannath S. et al. Pomalidomide (POM) with or without low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): outcomes in pts refractory to lenalidomide (LEN) and/or bortezomib (BORT). // *J Clin Oncol*. — 2012. — Vol. 30 (suppl; abstr 8016).
26. 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.
27. 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).
28. 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.
29. Dimopoulos M.A., Weisel K.S., Song K.W. et al. Cytogenetics and long-term survival patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. // *Haematologica*. — 2015. — Vol. 100. — P. 1327–1333.
30. Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. // *Blood*. — 2016. — Vol. 128. — P. 497–503.
31. Morgan G., Palumbo A., Dhanasiri S. et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 for pomalidomide and low-dose dexamethasone. // *Br J Haematol*. — 2015. — Vol. 168. — P. 820–823.
32. Palumbo A., Larocca A., Montefusco V. et al. Pomalidomide Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2012. — Vol. 120. — P. 446.
33. 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.
34. Shah J.J., Zonder J.A., Cohen A. et al. The Novel KSP Inhibitor ARRY-520 Is Active Both with and without Low-Dose Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide: Results From a Phase 2 Study. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2012. — Vol. 120. — P. 449.
35. Lacy 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.
36. Shah J.J., Stadtmauer E.A., Abonour R. et al. A Multi-Center Phase I/II Trial of Carfilzomib and Pomalidomide with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. — 2012. — Vol. 120. — P. 74.

37. Rosenbaum C.A., Stephens L.A., Kukreti V. et al. Phase 1/2 study of carfilzomib pomalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multiple myeloma research consortium multicenter study// *ASCO Meeting Abstracts*, — 2016. — Vol. 34. — P. 8007.
38. 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) (22nd Congress of the European Hematology Association Madrid, Spain, June 22–25, 2017).
39. Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. et al. ClaPD (Clarithromycin, Pomalidomide, Dexamethasone) Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* — 2012. — P. 120 (Abstract 77).
40. Ajai Chari, Attaya Suvannasankha, Joseph W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma// *Blood* 2017. — Vol. 130, N8. — P. 974–981.
41. 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, N26. — P. 4042–4051.
42. 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
43. 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.
44. 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) (22nd Congress of the European Hematology Association Madrid, Spain, June 22–25, 2017).
45. 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.
46. Moreau P., San Miguel, Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// *Ann. Oncology*. — 2017. — Vol. 0. — P. 1–11.
47. Kumar A. K., Callander S. N., Alsina M. et al. NCCN Guidelines Version 3.2017 — November 28, 2016 (NCCN.org).
48. Richardson P., Bensmaine A., Doerr T. et al. MM-007: a phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX) [PVD] versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed of refractory multiple myeloma. // *J Clin Oncol*. — 2015. — Vol. 33 (suppl; Abstr. TPS8610).
49. San-Miguel J.F., Mateos M. — V. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma// *Hematology (American Society of Hematology Education Program Book, New Orleans, Louisiana, December 508, 2009)*. — 2009. — P. 555–565.
50. Palumbo A., Rajkumar S. V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma.// *Leukemia*. — 2008, — Vol. 22, N2. — P. 414–423.
51. Kristinsson S. Y. Thrombosis in multiple myeloma.// *Hematology Am Soc Hematol, Educ Program*. — 2010. — Vol. 1. — P. 437–444.
52. Dimopoulos M.A., Leleu X., Palumbo A. et al. Expert panel consensus statement on the optimal use pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma//*Leukemia*. — 2014. — Vol. 28. — P. 1583–1586.
53. Cooper K.L., Madan J., Whyte S. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systemic review and meta-analysis.// *BMC Cancer*. — 2011. — Vol. 11. — P. 404–413.
54. Hanaizi Z., Flores B., Hemmings R. et al. The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use// *Oncologist*. — 2015. — Vol. 20, N3. — P. 329–334.

Полушкина Л. Б., Мартынкевич И. С., Шуваев В. А., Фоминых М. С., Мотыко Е. В., Мартыненко Л. С., Иванова М. П., Цыбакова Н. Ю., Волошин С. В., Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», г. Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОГНОЗ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Polushkina L. B., Martynkevich I. S., Shuvaev V. A., Fominykh M. S., Motyko E. V., Martynenko L. S., Ivanova M. P., Cybakova N. Y., Voloshin S. V., Bessmelcev S. S., Chechetkin A. V.

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

COMPLEX EVALUATION OF GENETIC FACTORS EFFECT ON PROGNOSIS IN PRIMARY MYELOFIBROSIS

Резюме. Корреляция ряда генетических aberrаций в опухолевых клетках с выживаемостью больных первичным миелофиброзом и широкая распространенность сочетанных геномных повреждений указывает на необходимость поиска новых моделей оценки прогноза. В данной работе проанализировано влияние кариотипа, драйверных мутаций, мутаций генов эпигенетической регуляции и их комбинации на общую выживаемость среди 110 пациентов с диагнозом ПМФ. Показано, что кариотип высокого риска, тройной негативный статус и наличие терминирующей мутации в гене *ASXL1* ассоциированы с короткой выживаемостью. Статистически значимо отличались медианы общей выживаемости в группах пациентов, сформированных по комплексу характеристик «наличие драйверной мутации/*ASXL1* статус» ($p < 0,0001$) и «кариотип/*ASXL1* статус» ($p = 0,0005$). Наиболее короткая выживаемость отмечена у тройных негативных пациентов с мутацией в гене *ASXL1* (медиана 0,9 года). Среди больных, которым было проведено цитогенетическое исследование, обнаружение хромосомных aberrаций высокого риска и/или мутации в гене *ASXL1* в равной степени ухудшало прогноз. Полученные данные могут быть использованы для стратификации пациентов в группы риска в дополнение к имеющимся прогностическим шкалам.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, мутации, кариотип, прогноз.

Correlation of some genetic aberrations in tumor cells with the survival of primary myelofibrosis patients and the wide prevalence of combined genomic lesions require new prognostic models. We analyzed the effect of karyotype, driver mutations, gene mutations of epigenetic regulation, and their combination on overall survival among 110 patients diagnosed with primary myelofibrosis. Detrimental influence of high-risk karyotype, triple-negative status and nonsense and frameshift mutations of *ASXL1* gene was shown. Medians of overall survival were significantly different in groups formed by complex characteristics “presence of a driver mutation/*ASXL1* status” and “karyotype/*ASXL1* status”. The shortest survival was observed in triple-negative patients with a mutation in the *ASXL1* gene (median 0.9 years). Among patients with available karyotype of tumor cells, the detection of high-risk chromosomal aberrations and/or mutations in the *ASXL1* gene worsened the prognosis equally. Obtained data can be used to stratify patients at risk groups in addition to the available prognostic scales.

Key words: primary myelofibrosis, mutations, karyotype, prognosis.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Введение. Первичный миелофиброз — тяжелое хроническое миелопролиферативное новообразование, проистекающее из трансформированной полипотентной гемопоэтической стволовой клетки [1, 2]. Экспансия патологического клона запускает процессы фиброза костного мозга, приводя к угнетению кроветворения, а его эволюция служит причиной малигнизации опухоли и развития острого миелоидного лейкоза [3, 4]. Очевидно, что свойства опухолевых клеток могут быть взаимосвязаны с характером течения заболевания. Основопологающей детерминантой морфологических и функциональных свойств клетки является ее геном. Клональные аномалии генома при ПМФ включают хромосомные aberrации (ХА) [5, 6], драйверные (т. е. «пусковые») мутации (ДМ) в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*, а также дефекты генов эпигенетической регуляции транскрипции, клеточного цикла, созревания РНК, являющихся «неспецифическими» событиями канцерогенеза [7, 8].

К настоящему времени опубликован ряд работ, демонстрирующих значимые отличия выживаемости больных в зависимости от выявленных генетических маркеров клонального гемопоэза. Неблагоприятные ХА (изолированные или 2 нарушения +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23, комплексный кариотип), отсутствие драйверной мутации, точечные повреждения генов *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2* ассоциированы со снижением общей выживаемости и выживаемости без лейкоэмической трансформации [11, 12, 13]. Мутации в гене *CALR* первого типа (L367fsX46 — делеция 52 пар оснований), напротив, являются благоприятным прогностическим фактором, коррелируя с наиболее длительной выживаемостью [14].

Учет данных цитогенетического анализа является неотъемлемой частью определения группы риска больного в соответствии с международной системой стратификации DIPSS+ [15, 16]. Исследование опухолевых клеток на наличие дру-

гих молекулярных повреждений редко выходит за рамки диагностического поиска, имеющего цель лишь подтвердить клональную природу заболевания. Это связано, главным образом, с отсутствием данных о комплексном влиянии выявляемых дефектов генома на прогноз при несомненной синергичности их действия. Около половины пациентов с диагнозом ПМФ имеет 2 и более соматические мутации [17], а частота аномалий кариотипа составляет 35–60% в дебюте заболевания, увеличиваясь до 90% при бластной трансформации [5]. Таким образом, проблема совокупной оценки генетических факторов прогноза актуальна для большинства больных.

Выявление прогностически неблагоприятных сочетаний генетических дефектов позволит более уверенно интерпретировать данные кариотипирования и молекулярного анализа в контексте прогноза. Оценка свойств патологического клона особенно важна в группах пациентов «низкого» и «промежуточного-1» риска по шкале IPSS для определения объема и интенсивности терапевтических мер, а также для своевременного выявления кандидатов на аллогенную трансплантацию костного мозга.

Цель настоящей работы состояла в выявлении прогностически значимых сочетаний генетических аномалий опухолевых клеток у больных с первичным миелофиброзом.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом первичного миелофиброза (38 мужчин, 72 женщины), медиана возраста составила 59 лет (16–82 года), медиана наблюдения — 2,6 года (0,1–23,0 года). Распределение пациентов в соответствии с системами стратификации IPSS и DIPSS приведено в таблице 1.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выполнено 48 (44%) пациентам: 32 — в дебюте заболевания, 6 — в фазе прогрессии, 10 — в бластной фазе.

Таблица 1

Стратификация пациентов по группам риска

Шкала	Группа риска			
	Низкий	Промежуточный-1	Промежуточный-2	Высокий
IPSS	23,6%	30,9%	15,5%	21,8%
DIPSS	23,6%	39,1%	25,5%	3,6%

Замену V617F в гене *JAK2* и мутации 515 кодона гена *MPL* анализировали методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Исследование на наличие мутаций в генах *CALR*

(9 экзон), *ASXL1* (12 экзон), *IDH1/2* (4 экзон) проводили методом прямого секвенирования, *EZH2* (5, 8, 10, 17, 18, 19 экзоны) — методом плавления высокого разрешения с последую-

щей верификацией результатов прямым секвенированием.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft), Excel 2016 с надстройкой XLSTAT 2016 (Microsoft). Общую выживаемость анализировали методом Каплана-Майера с применением лог-рангового теста для оценки достоверности различий. В качестве точки отсчета выбирали дату постановки диагноза ПМФ. Регрессионный анализ проводили при помощи метода Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Среди 90 (81,8%) пациентов с драйверной мутацией *JAK2*-положительными (*JAK2*⁺) были 55 (50%), *CALR*-положительными (*CALR*⁺) — 28 (25,5%), *MPL*-положительными (*MPL*⁺) — 7 (6,4%). Тройными негативными (ТН) были 20 (18,2%) больных.

Мутации генов эпигенетической регуляции обнаружены у 23 человек (21,7%): у 10 (9,4%) — мутации нонсенс и сдвига рамки считывания гена *ASXL1* (мутации преждевременной терминации трансляции — *ASXL1term*), у 4 (3,8%) — сочетание двух мутаций в гене *ASXL1*, у 5 (4,7%) — миссенс мутации *ASXL1mis*, у 2 (1,9%) — сочетание *ASXL1term* и *EZH2*, у 1 (0,9%) — сочетание *ASXL1term* и *IDH2*, у 1 (0,9%) — *IDH1*.

Нормальный кариотип (НК) выявлен у 32 (66,7%) человек, благоприятный (одиночные *del(13)(q22)*, *del(20)(q12)*) — у 3 (6,3%), промежуточного прогноза (одиночные *del(6)(q15)*, *add(6)(p25)*, *del(X)(q22)*, *t(X;7)(p21; q11)*) — у 4 (8,3%), неблагоприятный (+8 и другие трисомии (кроме +9), —7/7q-, *i(17q)*, *inv(3)*, —5/5q-, перестройки 11q и 12p, моносомии, 2 и более ХА) — у 9 (18,7%). Хромосомные aberrации статистически значимо чаще выявляли на более поздних стадиях заболевания (21,9% против 68,7%, $p = 0,004$). Частота нормального кариотипа была значимо выше в хронической фазе (71,8% против 31,2%, $p = 0,004$), на поздних стадиях чаще выявляли повреждения с вовлечением 2 и более хромосом (56,3% против 3,1%, $p < 0,001$).

При сравнении попарно общей выживаемости (ОВ) в группах с различными вариантами кариотипа не обнаружено статистически значимых отличий среди пациентов с НК ($n = 32$) и благоприятными ХА ($n = 3$) (медиана выживаемости для НК составила 6 лет, не достигнута при благоприятных ХА, $p = 0,264$), а также среди больных с промежуточными ($n = 4$) и неблагоприятными ХА ($n = 9$) ($p = 0,459$, медиана выживаемости при неблагоприятном кариотипе была

равна 1,5 годам, максимальное время наблюдения в группе с ХА промежуточного прогноза составило 1,4 года и соответствовало единственному летальному исходу среди 4 наблюдений). Было принято решение выделить лишь две группы кариотипов — низкого и высокого риска, — включающие пациентов с НК и благоприятными ХА или ХА промежуточного и неблагоприятно прогноза, соответственно.

По данным однопараметрического регрессионного анализа на ОВ оказывали негативное влияние: мутации *ASXL1term* (отношение рисков (ОР) 2,9, 95% ДИ 1,2–7,2, $p = 0,018$), кариотип высокого риска (ОР 8,2, 95% ДИ 2,5–27,3, $p < 0,001$) и тройной негативный статус (ОР 8,1, 95% ДИ 3,2–20,2, $p < 0,001$). Мутации в гене *CALR* коррелировали с более длительной выживаемостью при пограничном уровне значимости (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–1,0, $p = 0,052$). Мутации в генах *JAK2* и *MPL*, а также миссенс мутации гена *ASXL1* не оказывали статистически значимого влияния на выживаемость и не вошли в многопараметрический анализ.

Последовательное исключение переменных при проведении многопараметрического регрессионного анализа позволило определить, что ключевое негативное влияние на ОВ независимо друг от друга оказывают кариотип высокого риска (ОР 7,4, 95% ДИ 2,3–23,7, $p = 0,0008$) и наличие терминирующей мутации в гене *ASXL1* (ОР 2,8, 95% ДИ 1,2–6,6, $p = 0,023$).

При оценке модели Кокса без учета кариотипа значимое влияние на ОВ оказывали отсутствие ДМ (ОР 2,4, 95% ДИ 1,0–5,9, $p = 0,050$) и *ASXL1*⁺ статус (ОР 3,3, 95% ДИ 1,3–8,5, $p = 0,012$), тогда как для мутаций в гене *CALR* отмечено превышение порога статистической значимости (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–1,1, $p = 0,075$). Данный фактор был значим, когда в качестве ковариаты выступал только положительный *ASXL1*-статус (ОР 0,2, 95% ДИ 0,1–0,7, $p = 0,075$), который также сохранял свою значимость в данной модели (ОР 3,9, 95% ДИ 1,6–10,0, $p = 0,0037$). В модели, включавшей тройной негативный статус и положительный *ASXL1*-статус, оба параметра значимо влияли на выживаемость: ОР 3,6, 95% ДИ 1,5–8,2, $p = 0,003$ и ОР 2,5, 95% ДИ 1,0–6,1, $p = 0,048$, соответственно.

Таким образом, были определены комплексные генетические характеристики для сравнения общей выживаемости больных: «*CALR/ASXL1* статус», «наличие ДМ/*ASXL1* статус», «кариотип/*ASXL1* статус». При анализе ОВ с учетом *CALR/ASXL1* статуса наиболее корот-

кую выживаемость демонстрировали *CALR*[−]*ASXL1*⁺ пациенты (медиана 2,5 года, $p = 0,021$) (рисунок 1). Пятилетняя выживаемость *CALR*⁺*ASXL1*[−] больных была несколько выше, чем *CALR*[−]*ASXL1*[−]: 93% против 75%, $p = 0,124$. Ста-

тистически значимых отличий ОВ между *CALR*⁺*ASXL1*⁺ (медиана не достигнута при времени наблюдения 10,1 года) и *CALR*⁺*ASXL1*[−] (медиана 10,3 года), *CALR*⁺*ASXL1*⁺ и *CALR*[−]*ASXL1*[−] (медиана 13,5 года) пациентами не выявлено.

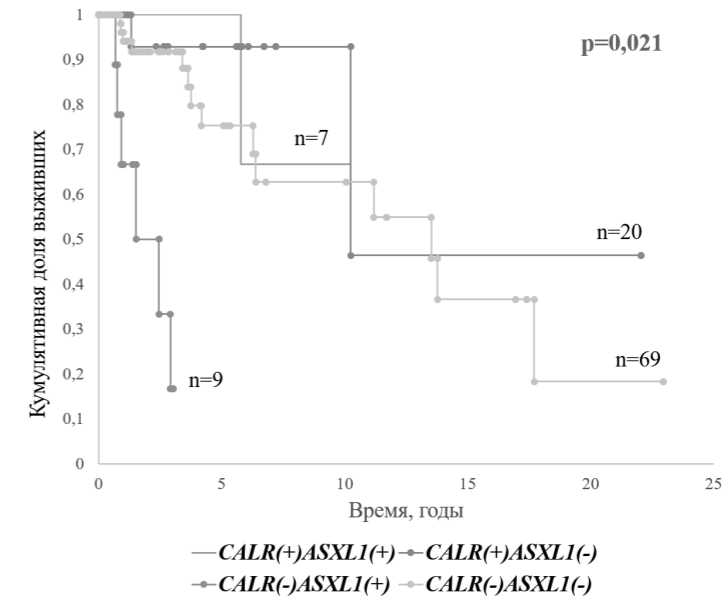


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с различной комбинацией генетических характеристик *CALR/ASXL1*

Медиана ОВ среди ТН *ASXL1*⁺ пациентов составила 0,9 года, ТН *ASXL1*[−] — 3,6 года, ДМ⁺*ASXL1*[−] — 13,8 лет, не достигнута в ДМ⁺*ASXL1*⁺ группе (при времени наблюдения 10,3 года) ($p < 0,0001$) (рисунок 2). Попарный анализ показал, что обнаружение терминирующей мутации

в гене *ASXL1* значимо снижает ОВ ТН больных ($p = 0,007$). Общая выживаемость ДМ⁺*ASXL1*⁺ пациентов была выше в сравнении с ДМ[−]*ASXL1*[−] больными ($p = 0,044$). Значимых отличий ОВ у ДМ⁺ пациентов с различным *ASXL1* статусом не выявлено ($p = 0,788$).

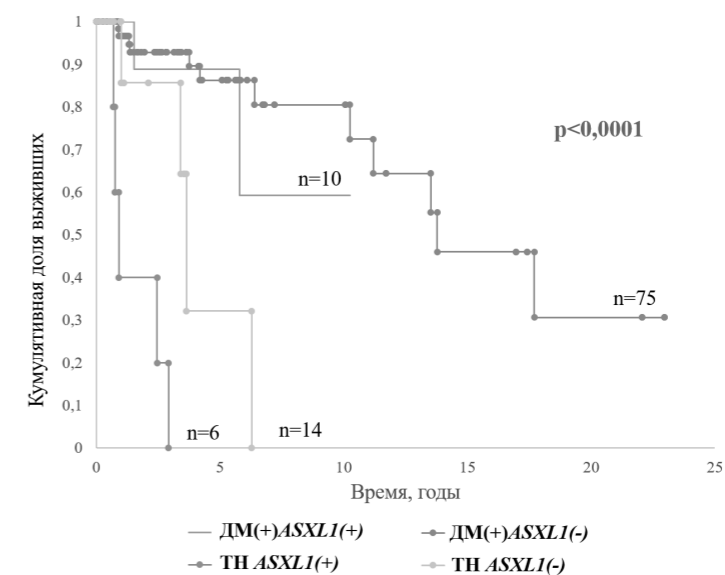


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия/отсутствия драйверной мутации и *ASXL1*-статуса

При комплексном учете *ASXL1* статуса и кариотипа медиана ОБ *ASXL1*⁺ пациентов с кариотипом низкого риска статистически значимо не отличалась у *ASXL1*⁻ пациентов с хромосомными aberrациями высокого риска (медиана 1,6 и 1,4 года, соответственно, $p=0,291$). Статисти-

чески значимых отличий не было обнаружено и среди *ASXL1*⁺ пациентов с кариотипами низкого и высокого риска (медиана ОБ 1,6 и 1,2 года, $p=0,610$). Медиана ОБ *ASXL1*⁻ пациентов с кариотипом низкого риска составила 6,4 года ($p=0,0005$) (рисунок 3).

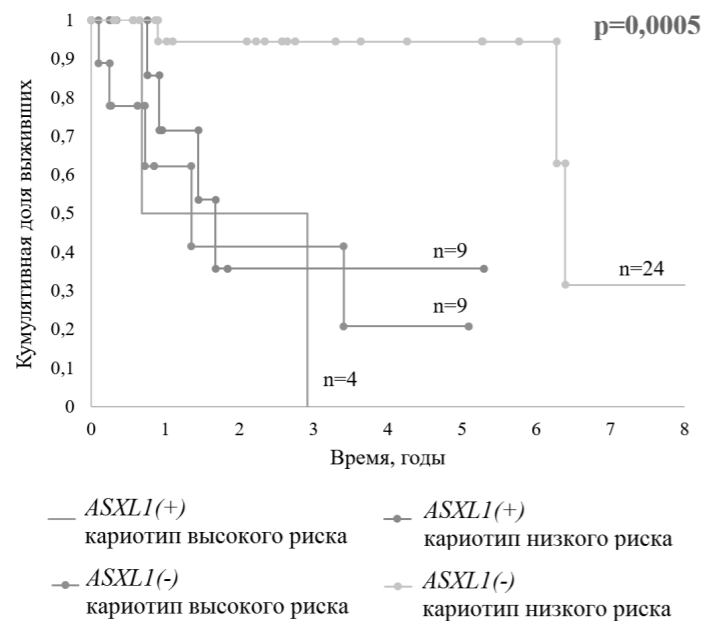


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости у пациентов в зависимости от мутационного статуса гена *ASXL1* и кариотипа

Обсуждение. Сочетание различных клональных генетических aberrаций в опухолевых клетках при ПМФ усложняет задачу оценки их влияния на прогноз. На сегодняшний день опубликованы лишь несколько работ, посвященных изучению комплексного влияния дефектов генома на выживаемость пациентов. Tefferi с соавт. [18] предлагают считать наиболее ценным прогностическим фактором *CALR/ASXL1* статус, показав, что более длительную выживаемость независимо от DIPSS+ и IPSS стратификаций имеют *CALR*⁺ *ASXL1*⁻, а наименее длительную — *CALR*⁻ *ASXL1*⁺ больные. Vannucchi с соавт. разработали усовершенствованный вариант IPSS стратификации (MIPSS — Mutation-Based Prognostic Scoring System), дополненный данными тестирования генов *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *ASXL1*, *SRSF2* [19]. Tefferi с соавт. также показали состоятельность прогностической модели, базирующейся только на данных молекулярного и цитогенетического анализа. Genetics-Based Prognostic Scoring System (GPSS), учитывающая данные возраста, кариотип, тип/отсутствие ДМ, *ASXL1* и *SRSF2*-статус, позволила стратифицировать пациентов в группы риска, значимо отли-

чающиеся по ОБ и выживаемости без бластной трансформации [20]. MIPSS и GIPSS требуют верификации на различных выборках пациентов.

По результатам нашего исследования, наиболее мощным прогностическим потенциалом обладали характеристики «наличие ДМ/*ASXL1* статус», «кариотип/*ASXL1* статус». Анализ ОБ с учетом данных характеристик позволил сделать ряд наблюдений. Наличие мутации в гене *ASXL1* коррелировало со снижением ОБ в группе тройных негативных пациентов: 0,9 года против 3,6 года, $p=0,007$. Значимых отличий в выживаемости пациентов с ДМ, но различным *ASXL1*-статусом, не выявлено ($p=0,788$). Выживаемость ТН *ASXL1*⁻ больных была короче не только, чем в ДМ⁺ *ASXL1*⁻ ($p=0,024$), но и ДМ⁺ *ASXL1*⁺ ($p=0,044$) группе, т. е. тройной негативный статус даже при отсутствии дополнительных молекулярных дефектов гена *ASXL1* является неблагоприятным фактором для ОБ.

Стоит подчеркнуть, что по результатам однопараметрического анализа, только терминирующие мутации в гене *ASXL1* оказывали влияние на ОБ. Негативный эффект терминирующих мутаций можно объяснить нарушением функ-

циональной организации белка, участвующего в процессах репрессии транскрипции. Белок *ASXL1* взаимодействует с комплексами молекул, модифицирующих хроматин, посредством С-концевого PHD домена (plant homeo domain). При нонсенс мутациях и мутациях сдвига рамки считывания, наблюдаемых в 12 экзоне гена, происходит полная потеря PHD домена, образованного 1506–1541 кодонами [21]. Миссенс мутации, обнаруживаемые за пределами данного участка, не влияют на сохранность связывающего домена.

Совместный анализ кариотипа и *ASXL1* статуса показал, что выживаемость пациентов с наличием любого из параметров — кариотипа высокого риска и/или терминирующих мутаций гена *ASXL1* — значимо хуже, чем у *ASXL1*⁻ пациентов с кариотипом низкого риска. Отсутствие статистически значимых отличий между ОБ *ASXL1*⁺ пациентов с кариотипом низкого риска и *ASXL1*⁻ пациентов с кариотипом высокого риска указывает на то, что неблагоприятные цитогенетические и молекулярные дефекты в равной степени могут ухудшать прогноз при ПМФ.

Таким образом, на основании данных молекулярно-генетического исследования могут быть

выделены группы риска: крайне неблагоприятная — при отсутствии драйверной мутации и наличии мутации в гене *ASXL1*, неблагоприятная — при отсутствии мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, промежуточная — при наличии драйверной мутации в сочетании с мутацией *ASXL1*, благоприятная — при наличии драйверной мутации и отсутствии мутации в гене *ASXL1*. Одновременный учет кариотипа и *ASXL1* статуса позволяет отнести пациентов к группе высокого риска при наличии хотя бы одного из параметров.

Заключение. Кариотип высокого риска, отсутствие драйверной мутации, дефекты гена *ASXL1*, приводящие к остановке трансляции, являются факторами неблагоприятного прогноза при ПМФ. Общая выживаемость больных варьирует в зависимости от сочетания данных факторов. Комплексный анализ результатов цитогенетического и молекулярно-генетического исследований может послужить шагом к разработке новых, более полных моделей прогнозирования, учитывающих не только клинико-гематологические характеристики заболевания, но и биологические свойства опухолевого клона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Первичный миелофиброз: собственный опыт и новое в диагностике и лечении. // Онкогематология. — 2015. Т. 10. — № 2. — С. 25–35.
2. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С. Миелопролиферативные новообразования. — Москва: Литтерра, 2016. — 304 с.
3. Полушкина Л. Б., Мартынкевич И. С., Шуваев В. А. и др. Молекулярно-генетические и цитогенетические особенности первичного миелофиброза. // Гены и Клетки. — 2016. — Т. 11. — № 3. — С. 113–122.
4. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. // J Clin Oncol. — 2005. — № 23. — P. 8520–30.
5. Hussein K., Van Dyke D. L., Tefferi A. Conventional cytogenetics in myelofibrosis: literature review and discussion. // European Journal of Haematology. — 2009. — № 82. — P. 329–338.
6. Singh N. R. Genomic diversity in myeloproliferative neoplasms: focus on myelofibrosis. // Transl Pediatr. — 2015. — Vol. 4. — № 2. — P. 107–115.
7. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms. A Contemporary Review. // JAMA Oncology. — 2015. — Vol. 1. — № 1. — P. 97–105.
8. Milosevic J. D., Kralovics R. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative disorders. // Int J Hematol. — 2013. — № 97. — P. 183–197.
9. Harutyunyan A., Klampfl T., Cazzola M., Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. // N Engl J Med. — 2011. — Vol. 364. — № 5 — P. 488–490.
10. Jager R., Gisslinger H., Passamonti F. et al. Deletions of the transcription factor Ikaros in myeloproliferative neoplasms. // Leukemia. — 2010. — Vol. 24 — № 7. — P. 1290–1298.
11. Tefferi A., Mesa R. A., Schroeder G. et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. // Br J Haematol — 2001. — № 113. — P. 763–771.
12. Rumi E., Pietra D., Pascutto C. et al. Clinical effect of driver mutations of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* in primary myelofibrosis. // Blood. — 2014. — Vol. 124. — № 7. — P. 1062–1069.
13. Vannucchi A. M., Lasho T. L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. // Leukemia. — 2013. — Vol. 27. — № 9. — P. 1861–1869.

14. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C. et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. // *Leukemia*. — 2014. — Vol. 28. — № 7. — P. 1568–70.
15. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. // *Blood*. — 2016. — Vol. 127. — № 20. — P. 2391–2405.
16. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29. — № 4. — P. 392–397.
17. Campregher P.V., Helman R., Pereira W.O. et al. The Presence of *ASXL1* Mutations As Well As a Total Number of Myeloid Driver Mutations Higher Than Two Is Strongly Associated with the Diagnosis of Primary Myelofibrosis As Opposed to Essential Thrombocythemia. // *Blood*. — 2014. — № 124. — P. 4595.
18. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al. *CALR* and *ASXL1* mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. // *Leukemia*. — 2014. — Vol. 28. — № 7. — P. 1494–1500.
19. Vannucchi A., Guglielmelli P., Rotunno G., et al. Mutation-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM&IWG-MRT project. // *Blood*. — 2014. — Vol. 124. — № 21. — P. 405.
20. Tefferi A., Guglielmelli P., Finke C.M., et al. Integration of mutations and karyotype towards a genetics-based prognostic scoring system (GPSS) for primary myelofibrosis. // *Blood*. — 2014. — Vol. 124. — № 21. — P. 406.
21. Argote J.A., Dasanu C. *ASXL1* mutations in myeloid neoplasms: pathogenetic considerations, impact on clinical outcomes and survival, *Current Medical Research and Opinion*. // doi: 10.1080/03007995.2016.1276896

Салиев Д. К., Салиев К. К.

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан

**РЕГИОНАЛЬНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЛЕЙКОЗАМ
У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2001–2010 гг.**

Saliev D. K., Saliev K. K.

Andijan state medical Institute, St. Andijan

**REGIONAL PREDISPOSITION TO LEUKEMIA
OF THE ADULT POPULATION OF ANDIJAN REGION FOR 2001–2010.**

Резюме

В последние годы в Андижанской области наблюдается рост заболеваемости хроническим миелоидным и острым лимфобластным лейкозом у взрослых на фоне сохранения общего уровня заболеваемости лейкозами. Этот рост заболеваемости может быть отражением манифестации популяционно-генетических особенностей жителей Андижанской области в результате ухудшения экологических условий за последние годы. В работе изучена динамика роста распространенности лейкозов по результатам двух пятилеток в районах с экологически неблагоприятными условиями.

Ключевые слова: лейкоз, заболеваемость.

Введение. Изучена динамика роста и распространенности лейкозов по результатам анализа двух пятилеток по территориям районов Андижанской области за 2001–2010 гг. с экологически неблагоприятными условиями, связанными с интенсивным применением пестицидов в недалеком прошлом.

Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани являются одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии, так как чаще, чем другие злокачественные опухоли, встречаются у лиц детского и молодого возраста [6]. Изучение в динамике территориальных особенностей распространения данной патологии и её нозологических форм при создании единой базы данных позволяет оптимизировать мероприятия по современной диагностике и профилактике, обосновать объем специализированной помощи, провести планирование средств на закупки лекарств и расходного материала.

В сообщении [1] было упоминание обеспокоенности общественности в мировом масштабе

Summary

Increase of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia morbidity in adults is observed in the Andijan region for the last years. In the same time the total level of acute myeloid leukemia morbidity remains stable. Increase of chronic myeloid leukemia morbidity may be a reflection of manifestation of population genetic peculiarity of the Andigan region population because of decline of ecological condition for the last years. The dynamics of the increase in the prevalence of leukemia based on the results of two five-year plans in environmentally unfavorable conditions was studied.

Keywords: leukemia, morbidity.

о широкомасштабном и бесконтрольном применении пестицидов в странах бывшего Советского Союза, которое обострило экологическую обстановку в глобальном масштабе. В этом Узбекистан не является исключением. В Узбекистане на 1 га в среднем использовали пестициды 20 кг, в Ферганской долине до 50 кг/га тогда когда в США этот показатель равен 1,2 кг/га [2,4,6].

Материалы и методы. Изучали особенности территориально-временного распространения лейкозов, их нозологические формы на территории Андижанской области за 10 лет (2001–2010). Рассматривались следующие нозологические формы (МКБ-10): острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — С91.1; хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — С91.1; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — С92.0; хронический миелоидный лейкоз С92.1. Для получения клинико-эпидемиологических данных использовали медицинскую документацию: журналы учета приема больных (001), медицинские карты стационарного больного (003/у), медицинские карты амбулаторного больного (025/у), журналы регистрации

амбулаторных больных (074/у). Диагноз и стадию заболевания верифицировали на основании общепринятых критериев. Сведения о численности обследуемой популяции населения были получены в областном комитете по государственной статистике. Общая база данных включает 482 случаев лейкоза, из них 367 среди жителей районов области, 95 — Андижана, 9 — Асаки, 11 — Шахрихана. Изучены следующие параметры: 1) распространенность (за 2001–2010 гг.) с оценкой многолетней динамики показателей; 2) распределение заболеваемости в различных районах области. Проведена сравнительная оценка исследуемых показателей в Андижане, в районах области и по Андижанской области в целом. При статистической обработке данных использовали методы вариационной статистики, преобразования динамических рядов данных, методы оценки достоверности различий показателей. Распространенность определяли как отношение всех случаев заболеваний среди взрослого населения на определенный момент времени (конец года) к численности взрослого населения, умноженное на 100 тыс. Сравнение показателей заболеваемости по территориям и в различных возрастных группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Среднеголетняя заболеваемость лейкозами в Андижанской области в целом (для лиц мужского и женского пола) составила $3,5 \pm 0,15\%$, соответственно в районах области $2,71 \pm 0,11$ и $0,79 \pm 0,34\%$ ($P > 0,05$). Заболеваемость лейкозами в Андижанской области за период 2001–2010 гг. представлена на рис. 1. В многолетней динамике заболеваемости отмечена наибольшая заболеваемость в 2008 г. ($4,99\%$), годы подъема 2004, 2007, 2008, 2009, 2010, наименьшая заболеваемость — в 2002 ($0,10\%$). Обращает на себя внимание цикличность в 2–3 года. В области в целом многолетняя динамика заболеваемости лейкозами характеризовалась тенденцией к росту ($T_{пр} = +1,17\%$).

Заболеваемость лейкозами регистрируется практически во всех регионах области. При этом в 6 районах области (Андижанский, Избаскенский, Кургантепинский, Алтинкульский, Пахтабадский, Шахриханский) и г. Андижане имели место наиболее высокие показатели заболеваемости (Таблица 1). Если заболеваемость рассмотреть по пятилеткам, то прослеживается увеличение заболеваемости лейкозами в 2 раза во второй пятилетке. В большинстве этих районов отмечена равномерность заболеваемости

по годам в первой пятилетке. Наиболее стабильно высокие по годам, практически ежегодные, показатели заболеваемости были во второй пятилетке в Андижане, Алтинкульском районе, Шахриханском районе, Пахтабадском районе, Избаскенском и Кургантепинском районах. В структуре онкогематологической заболеваемости на первом месте находятся ХМЛ с удельным весом 49,6% — 399 больных, на втором месте ОЛЛ 28,8% — 232 больных (Таблица 2). За исследуемый период времени на территории Андижанской области зарегистрированы 338 острых и 467 хронических лейкозов. Число ежегодно регистрируемых в области случаев ОЛЛ варьирует от 16 до 36, ОМЛ от 6 до 25, ХМЛ от 25 до 56 и ХЛЛ от 3 до 11 случаев в год. Более высокие (109–2007 г. и 119–2008 г.) показатели приходятся на вторую пятилетку. Заболеваемость ХМЛ у населения Андижанской области вносит довольно значительный вклад в структуру общей заболеваемости лейкозами. По частоте встречаемости он стоит на первом месте, достигая максимального значения в 2008, 2009 и 2010 году. На втором месте стоит ОЛЛ, достигая своего максимума в 2007, 2008 и 2009 году (Таблица 2). Заболеваемость ОМЛ и ХЛЛ дает максимальный рост в 2007 году. Это может быть отражением манифестации популяционно-генетических особенностей жителей Андижанской области в результате ухудшения экологических условий за последние годы. Очевидно, что увеличение заболеваемости ХМЛ и ОЛЛ может быть следствием наличие у жителей области «горячих точек» хромосомной изменчивости в районе, реализуемой в виде патогномичной транслокации, и ослабления элиминации мутантных гемопоэтических клеток-предшественников лейкозных клеток у жителей области в последние годы. В пользу наличия подобных «горячих точек» мутагенеза на хромосомном уровне свидетельствуют литературные данные о неслучайном вовлечении в изменчивость отдельных хромосом в различных типах опухоли и клеточных культур [3]. А совсем недавно было показано, что на возникновение «горячих точек» хромосомной изменчивости может влиять «контекст» этого уровня изменчивости, одним из факторов которого является генотипическая среда.

В ходе обсуждения данных по заболеваемости лейкозами в Андижанской области можно предположить, что среди жителей области с повышенной частотой встречаются генетические варианты с высокой вирус-зависимой рекомбинационной способностью генов. Возможное

снижение противовирусного и/или противоопухолевого иммунитета у взрослого населения области вследствие ухудшения средовых факторов приводит к тому, что среди населения Андижанской области, обследованного на содержание хлорорганических пестицидов (ДДЕ, ДДТ, ГХЦГ), в крови в различных концентрациях наблюдается 100% носительство, что свидетельствует о несомненном контакте с ядохимикатами [1]. Это приводит к манифестации генетических особенностей населения и возрастанию заболеваемости лейкозами.

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости ХМЛ и ОЛЛ среди взрослого населения Андижанской области в 2001–2010 гг. позволяет сделать вывод о достоверном избирательном росте заболеваемости лейкозами в области в 2007–2009 гг.

Наиболее высокие показатели заболеваемости имели место в г. Андижане и ближе расположенных районах. Высокая заболеваемость лейкозами, возможно, связана с высокой степенью пестицидемии в Андижане.

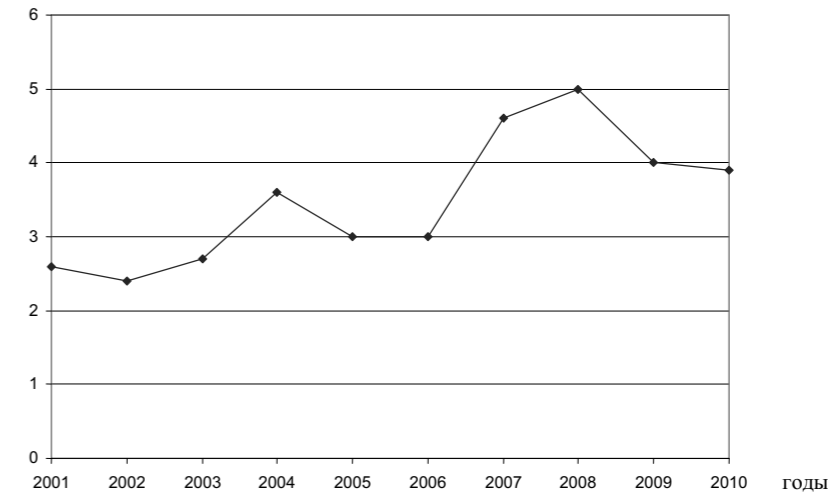


Рис. 1. Заболеваемость лейкозами в Андижанской области за период 2001–2010 гг.

Таблица 1

Распределение лейкозов по пятилеткам и по районам

Регионы	2001	2002	2003	2004	2005	всего за 5 лет	%	2006	2007	2008	2009	2010	вторая 5-летка	%	за 10 лет	%
Андижанский р-н	2	7	7	6	7	29	8,97	3	7	6	13	5	34	7,05	63	7,8
г. Андижан	17	11	10	10	13	44	18,9	17	18	29	16	15	95	19,7	156	18,4
Асакинский р-н	3	6	8	14	6	34	11,5	4	12	3	5	5	29	6	66	8,2
г. Асака	0	0	1	0	1	2	0,6	0	6	3	0	0	9	1,9	11	1,4
Булокбашинский р-н	1	3	5	6	6	21	6,5	2	4	7	3	2	18	3,1	39	4,8
Баликчинский р-н	0	0	4	3	1	8	2,5	0	4	2	5	5	16	3,3	24	3
Бузский р-н	3	1	1	3	4	12	3,7	4	3	4	6	6	23	4,8	35	4,35
Жалалкудукский р-н	1	1	2	5	2	11	3,4	1	2	4	2	1	10	2,07	21	2,6
Избаскенский р-н	6	1	1	3	3	14	4,3	7	8	9	10	6	40	8,3	54	6,7
Кургантепинский р-н	4	2	1	2	4	13	4	5	4	7	1	3	20	4,2	33	3,7
Мархаматский р-н	1	2	2	7	3	15	4,6	2	6	8	5	6	27	5,6	42	5,2
Алтинкульский р-н	5	4	4	3	1	17	5,3	6	11	10	9	9	45	9,3	62	7,7
Пахтабадский р-н	7	7	7	5	4	30	15,5	8	6	5	6	12	37	7,7	67	8,7
Хужабадский р-н	0	0	1	3	3	7	2,2	1	2	5	3	4	15	3,1	22	2,7
Шахриханский р-н	5	5	7	9	8	34	10,5	6	9	15	9	11	50	10,4	84	10,4
г. Шахрихан	0	0	1	1	2	4	1,2	0	7	2	0	2	11	2,3	15	1,9
Улугнарский р-н	2	2	2	1	1	8	2,5	3	0	0	0	0	3	0,6	11	1,4
Всего по области	57	52	64	81	69	323	40,1	69	109	119	93	92	482	59,9	805	100

Таблица 2

Распределение лейкозов по годам и по нозологическим формам

годы	формы	ОЛЛ	ОМЛ	ХМЛ	ХЛЛ	абс	%
2001		16	6	29	6	57	7,1
2002		18	6	25	3	52	6,5
2003		20	6	34	4	64	7,9
2004		25	6	47	4	81	10,1
2005		18	8	38	5	69	8,6
2006		17	5	37	10	69	8,6
2007		32	25	41	11	109	13,5
2008		36	17	56	10	119	14,8
2009		28	15	43	7	93	11,5
2010		22	13	49	8	92	11,4
всего		232	106	399	68	805	100
%		28,8	13,2	49,6	8,4		
		338		467			
		42%		58%			

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Б. Х. Состояние эритропоза у жителей сельских районов Андижанской области в условиях применения пестицидов. Автореферат диссертации канд.мед.наук. А., 2000.
2. Зайконникова И.В., Мухиддинов А.Х., Имамов А.Х. и др. Заболеваемость детей в сельских районах в условиях интенсивного применения пестицидов.//Мед.журн. Казахстана 1988. № 3. С. 229–231.
3. Овсепян В.А., Минаков В.И. Возможна ли региональная предрасположенность к острому промиелоцитарному лейкозу? // Проблемы гематологии –1999. № 2. С. 28–4. Уланова Р. В. Сравнительная оценка мутагенной активности некоторых пестицидов. Докл. Академия наук УзССР. 1990 № 2. С. 53–54.
5. Чиссова.В.И., С. Л. Дарьяловой., Избранные лекции по клинической онкологии. М.: Типография «Новости», 2000.
6. Юданова Л. А. Пестициды в окружающей среде (Аналит.обзор АН СССР, СО ГПНТБ, Новосибирск). 1989. С. 130.

Капустин С. И., Сидорова Ж. Ю., Шмелева В. М., Карпич С. А., Дрижун Ю. С., Каргин В. Д., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.

ФГБУ "Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства", Санкт-Петербург, Российская Федерация.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН, ОСЛОЖНЕННЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Kapustin S. I., Sidorova J. Yu., Shmeleva V. M., Karpich S. A., Drijun Yu.S., Kargin V. D., Soldatenkov V. E., Papayan L. P.

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

THE FEATURES OF ALLELE POLYMORPHISM OF SEVERAL HEMOSTASIS GENES IN PATIENTS WITH DEEP-VEIN THROMBOSIS COMPLICATED BY PULMONARY EMBOLISM

РЕЗЮМЕ:

Венозные тромбозы (ВТ) по-прежнему являются серьезной медико-социальной проблемой. Значительная часть тромботических эпизодов в системе нижней полой вены сопровождается развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), что определяет актуальность поиска факторов риска этого жизнеугрожающего осложнения. В данной работе изучена роль аллельного полиморфизма 16-ти генов, вовлеченных в регуляцию гемостаза, в увеличении риска возникновения ТЭЛА у больных с тромбозом глубоких вен (ТГВ). Установлены генетические варианты (генотипы и их сочетания), характерные для пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА. Показано, что генетически обусловленная склонность к повышенной активации тромбоцитарного звена гемостаза является важным фактором риска ТЭЛА, особенно, при сочетании с аллельными вариантами, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией. Анализ "ген-генных взаимодействий" обнаружил значительные различия в спектре генетических вариантов, увеличивающих риск развития ТЭЛА у больных с ТГВ, являющихся носителями мутации в гене фактора II или V. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии генетической вариативности компонентов, вовлеченных в регуляцию функциональной активности гемостаза, на особенности клинического течения ВТ, в частности, риск возникновения ТЭЛА.

Ключевые слова: Венозный тромбоз, тромбофилия, ген, полиморфизм, фактор риска.

SUMMARY:

Venous thromboembolism (VT) is a serious medical and social problem. Pulmonary embolism (PE) develops in significant proportion of deep-vein thrombosis (DVT) cases and represents the most dangerous complication of VT. Unfortunately, reliable prognostic risk factors of PE development in DVT patients are not available yet. For this purpose, we studied the features of allelic polymorphism of 16 different genes involved in haemostasis regulation in DVT patients suffered from PE. The number of genetic variants (genotypes and their combinations) more prevalent in the "DVT+PE" group, compared to patients with isolated DVT, was identified. The genetically determined tendency to increased platelet activation has been shown to represent an important risk factor for PE development, especially, when combined with polymorphic genetic variants predisposing to endothelial dysfunction. "Gene-gene interaction" analysis revealed significant differences between the variants increasing PE risk in DVT patients having either factor V "1691G/A" or factor II "20210G/A" mutation. Thus, the genetic variability of haemostatic components is not a simple predisposing factor to VT, but plays a significant role in determining its clinical outcome, in particular, the risk of PE development after DVT.

Key words: Venous thrombosis, thrombophilia, gene, polymorphism, risk factor

Введение. Несмотря на все достижения современной медицины, тромбоэмболические заболевания по-прежнему остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации в индустриально развитых странах. Частота возникновения венозных тромбозов (ВТ) в общей популяции составляет 1–2 случая на тысячу населения ежегодно. Одной из важнейших особенностей ВТ является гетерогенность его клинических проявлений. Более 90% тромботических эпизодов локализуются в системе нижней полой вены, основная их часть протекает бессимптомно и обнаруживается лишь впоследствии, при развитии хронической венозной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и, к сожалению, достаточно часто на аутопсии [1]. Фатальная ТЭЛА является первым и единственным проявлением в 10–20% случаев ВТ и занимает третье место в общей структуре причин внезапной смерти [2, 3]. Установление факторов риска (ФР) ТЭЛА у больных с тромбозом глубоких вен (ТГВ) представляется чрезвычайно актуальной задачей.

В настоящее время особое место в патогенезе ВТ отводится повышенной склонности индивида к развитию тромбоза или тромбофилии. Данное состояние может быть обусловлено как генетическими, так и приобретенными факторами [4]. К числу классических форм наследственной тромбофилии относятся дефицит естественных антикоагулянтов, мутации в генах факторов II и V свертывания крови, которые обнаруживаются, в целом, у 25–50% больных с ВТ [5]. Следует, однако, признать, что молекулярные аспекты патогенеза ВТ остаются недостаточно изученными. В связи с общепринятой концепцией полигенной предрасположенности к тромбозу, в последние годы особый интерес уделяется изучению аллельного полиморфизма генов важнейших компонентов, вовлеченных в регуляцию функциональной активности гемостаза [6, 7]. Несмотря на интенсивный поиск новых молекулярных детерминант НТ, данные о роли большей части известных генетических вариантов в развитии ВТ остаются весьма противоречивыми. Сложившаяся ситуация во многом объясняется многофакторной природой ВТ и сложным характером взаимодействия генетических и экзогенных ФР, лежащих в основе или провоцирующих развитие патологических сдвигов в системе гемостаза [8]. В то же время, публикации, в которых проводится анализ подобных взаимодействий, весьма немногочисленны. К сожалению, упомянутая выше гетерогенность клинических проявлений ВТ также, как правило, не принимается

во внимание авторами, работающими в области молекулярной эпидемиологии ВТ. Отсутствие исследований, направленных на установление коррелятивных связей между особенностями клинического течения тромботического процесса и наличием определенных маркеров в генотипе пациента, оставляет нерешенным целый ряд вопросов относительно целесообразности диагностики тех или иных генетических вариантов в клинической практике.

В данной работе, на основании комплексного анализа аллельного полиморфизма 16-ти генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также сосудистой стенки, определены генетические варианты, увеличивающие риск развития ТЭЛА у больных с ТГВ.

Материалы и методы. Обследуемую группу составили 420 больных с тромбозом глубоких вен в системе нижней полой вены (210 мужчин и 210 женщин, средний возраст $40,4 \pm 12,2$ года), находившихся в 2000–2016 гг. на стационарном или амбулаторном лечении в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и проживающих в Северо-Западном регионе России. Критериями отбора больных являлись наличие в анамнезе объективно доказанного эпизода ТГВ, а также отсутствие в анамнезе эпизодов артериального тромбоза, иных проявлений артериальной патологии (ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, цереброваскулярные заболевания), онкологических и гематологических заболеваний. Для подтверждения диагноза ТГВ использовалось ультразвуковое доплерографическое ангиосканирование, у пациентов с ТЭЛА проводились обзорная рентгенография органов грудной клетки, электрокардиографическое исследование, по показаниям — перфузионная сцинтиграфия или/и ангиография легких. В 303 (72,1%) случаях клинико-инструментальное обследование не выявило признаков ТЭЛА (подгруппа “изолированный ТГВ”), тогда как у 117 (27,9%) пациентов ТГВ осложнился развитием ТЭЛА (подгруппа “ТГВ+ТЭЛА”).

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови по методу S. A. Miller et al. [9]. Идентификацию аллельных вариантов осуществляли на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом и/или разделением продуктов в полиакриламидном геле. В работе изучен аллельный полиморфизм 16-ти различных генов:

1) гены, кодирующие компоненты плазменного звена гемостаза (факторы I, II, V, XII свертывания

крови, тканевой активатор плазминогена — ТРА, ингибитор активатора плазминогена типа I — PAI-1);

2) гены, кодирующие компоненты тромбоцитарных рецепторов, опосредующих процессы адгезии и агрегации кровяных пластинок (гликопротеины Ia, Iba, IIIa, тромбоцитарный рецептор АДФ — P2Y12);

3) гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции (метилентетрагидрофолат редуктаза — MTHFR, аполипопротеин E — ApoE, эндотелиальная синтаза оксида азота — eNOS, ангиотензиноген — AGT, ангиотензин превращающий фермент — ACE, рецептор ангиотензина II первого типа — ATGR1).

Частоты встречаемости (ЧВ) аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. При проведении анализа “ген-генных взаимодействий” оценка статистической значимости “неравномерия по сцеплению” между изученными ДНК-полиморфизмами осуществлялась с помощью программ “GenePop” и “GDA”, доступных в Интернете. Анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Для расчета коэффициента “отношения шансов” (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и *p*-значения использовался статистический пакет GraphPad Prism, версия 2 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Результаты и обсуждение. При анализе распределения генотипов было обнаружено более чем 10-кратное увеличение доли гомозиготных носителей варианта “P2Y12 H2” гена тромбоцитарного рецептора АДФ в подгруппе “ТГВ+ТЭЛА” (3,4% против 0,3% у пациентов с изолированным ТГВ, OR=10,7, 95% CI: 1,2–97,0; *p*=0,023). Вариабельность гена P2Y12 была впервые описана P. Fontana et al. в 2003 году [10]. Авторы идентифицировали пять вариантов ДНК-полиморфизма, четыре из которых находятся в полном неравновесном сцеплении и образуют два гаплотипа — H1 и H2. Было также показано, что у здоровых лиц носительство гаплотипа H2 коррелирует с увеличением максимальной агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию 2мкМ АДФ, а также с уменьшением внутриклеточной концентрации цАМФ [10]. Несколько позже эта же группа ученых сообщила, что гаплотип H2 гена P2Y12 является ФР тромбоза периферических артерий [11]. Полученный нами резуль-

тат свидетельствует о существенном увеличении риска ТЭЛА, как осложнения ТГВ, при наличии генетически обусловленной склонности к АДФ-зависимой гиперактивации тромбоцитов.

В группе “ТГВ+ТЭЛА” было выявлено почти двукратное снижение доли носителей мутации FV Leiden (10,3% против 19,5% среди пациентов с изолированным ТГВ, OR=0,5, 95% CI: 0,2–0,9; *p*=0,029). Подобный феномен нередко отмечался и другими авторами [12, 13], хотя причины его до сих пор остаются неясными. Возможным объяснением более низкой ЧВ аллеля “FV 1691A” у больных ТГВ, перенесших ТЭЛА, являются специфические для этого генетического варианта молекулярные механизмы образования тромба, способствующие его более прочной фиксации на поверхности сосудистой стенки. Таким образом, наличие Лейденской мутации способно, по крайней мере, в определенных случаях, оказывать протективное влияние на риск развития ТЭЛА. При этом обратной стороной “благоприятного” эффекта мутантного аллеля гена фактора V может быть усиление локальных гиперкоагуляционных процессов, приводящих к повторным эпизодам ТГВ [14]. Интересное предположение относительно причины снижения доли носителей мутации FV Leiden у пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА, высказали O. Björgell et al. [15]. По их мнению, для носителей этого генетического варианта является нехарактерным развитие тромбоза илеофemorального сегмента, наиболее часто сопровождающегося эмболизацией ветвей легочных артерий. Однако результаты наблюдений пациентов с ВТ в хирургической клинике РосНИИГТ, напротив, свидетельствуют о высокой (более 75%) доле тромбозов проксимальных венозных магистралей у больных с мутацией в гене фактора V [16].

Несмотря на снижение ЧВ варианта FV Leiden в группе “ТГВ+ТЭЛА”, были выявлены генетические варианты, сочетание которых с указанной мутацией увеличивает риск развития этого грозного осложнения у пациентов с ТГВ. Одновременное носительство аллеля “MTHFR677T”, а также генотипов “FI –455GA”, “FXII 46CT” и “AGT 704TC” наблюдалось почти в 20 раз чаще у больных с FV Leiden из группы “ТГВ+ТЭЛА” (33,3% против 1,7% у носителей данной мутации с изолированным ТГВ, OR=29,0, 95% CI: 2,9–293,1; *p*=0,002) (рис. 1). В то же время, при сравнении индивидов с нормальным генотипом фактора V, данная комбинация встречалась среди больных, перенесших ТЭЛА, практически с такой же частотой, что и у пациентов с неос-

ложненным ТГВ (4.8% против 3.3%, соответственно, OR=1.5, 95% CI: 0.5–4.6; p=0.54). Таким образом, увеличение риска развития ТЭЛА в случае одновременного носительства протромботических вариантов генов MTHFR, ангиотензиногена, факторов I и XII является характерным именно для больных ТГВ с Лейденской мутацией. В группе “ТГВ+ТЭЛА” обнаружено более чем 10-кратное увеличение ЧВ генотипического сочетания “FV 1691GA / MTHFR677T(+)/FI

–455GA / FXII 46CT / AGT 704TC” (3.4% против 0.3% у пациентов с изолированным ТГВ, OR=10.7, 95% CI: 1.2–6.7; p=0.023). Можно сделать предположение, что редкая встречаемость одновременного носительства аллелей “MTHFR677T”, “FI –455A”, “FXII 46T” и “AGT 704C” является одним из объяснений более низкой частоты возникновения ТЭЛА у больных ТГВ с вариантом FV Leiden, чем, например, у пациентов с мутацией в гене протромбина.

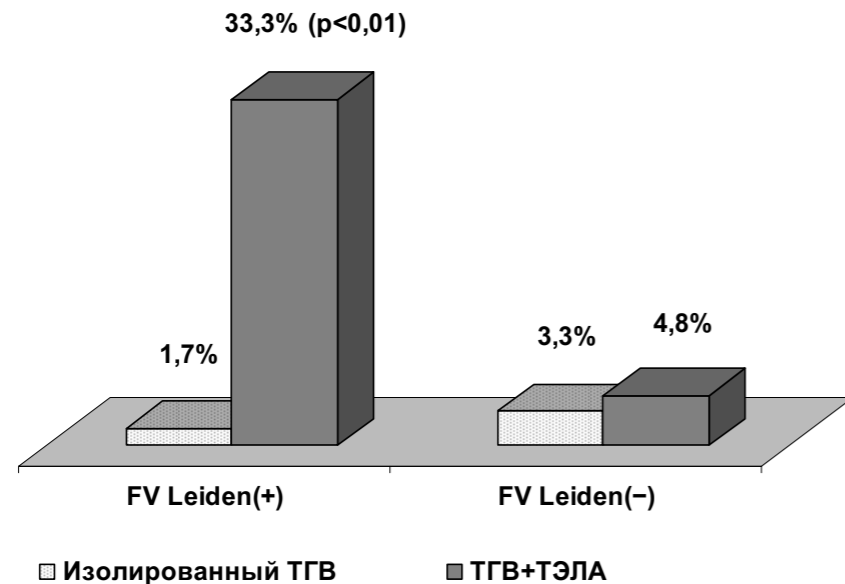


Рис. 1. Частота встречаемости комбинации “MTHFR677T(+)/FI–455GA / FXII 46CT / AGT 704TC” при различных проявлениях ВТ в зависимости от наличия мутации FV Leiden.

Доля носителей мутации “FII 20210G/A” была существенно выше в группе “ТГВ+ТЭЛА” (12.0% против 7.3% у лиц с неосложненным ТГВ, OR=1.7, 95% CI: 0.9–3.5; p=0.12), однако данное различие не достигало пределов статистической значимости. Тем не менее, анализ “ген-генных взаимодействий” позволил выявить факторы, сочетание с которыми увеличивает риск развития ТЭЛА у больных ТГВ с мутацией в гене протромбина. Среди них — гетерозиготный генотип “P2Y12 H1/H2” тромбоцитарного рецептора АДФ, а также носительство аллеля “ApoE E4”. Сильная положительная ассоциация между носительством мутации в гене фактора II и генотипом “P2Y12 H1/H2”, обнаруженная в группе “ТГВ+ТЭЛА”, обусловила высокую статистическую значимость отличия ЧВ соответствующей межгенной комбинации у этих больных от таковой у лиц с изолированным ТГВ (7.8% против 1.7%, соответственно, OR=5.0, 95% CI: 1.6–15.3; p=0.004). Генотип “P2Y12 H1/H2” наблюдался у 9/13 (69.2%) пациентов с му-

тацией в гене протромбина, перенесших ТЭЛА, по сравнению с 5/22 (22.7%) в группе больных с изолированным ТГВНК (OR=7.7, 95% CI: 1.6–35.8; p=0.012).

В группе “ТГВ+ТЭЛА” также наблюдалась положительная ассоциация между генотипом “FII 20210GA” и носительством аллеля “ApoE E4”, следствием которой явилось 5-кратное увеличение среди этих больных доли лиц с комбинацией указанных генетических вариантов (5.1% против 1.0% у пациентов с изолированным ТГВНК, OR=5.5, 95% CI: 1.3–22.0; p=0.016). Вариант “ApoE E4” обнаруживался среди лиц с мутацией “FII 20210G/A” более чем в 3 раза чаще в группе больных, перенесших ТЭЛА, чем у индивидов с неосложненным ТГВ (42.9% против 13.6%, соответственно). Наконец, полученные данные свидетельствовали о кооперативном эффекте аллеля “ApoE E4” и генотипа “P2Y12 H1/H2” в отношении увеличения риска развития ТЭЛА у больных с мутацией в гене протромбина. Генотипическое сочетание из трех вариантов — гено-

типов “FII 20210GA”, “P2Y12 H1/H2” и аллеля “ApoE E4”, наблюдалось исключительно в группе пациентов, перенесших ТЭЛА (4.3% против 0.0% у лиц с неосложненным ТГВ, OR=29.7, 95% CI: 1.6–541.4; p=0.002). Таким образом, можно предположить, что основными факторами риска развития ТЭЛА у больных ТГВ с мутацией в гене протромбина являются наличие ApoE-опосредованных изменений сосудистой стенки, а также генетически обусловленная склонность к АДФ-зависимой гиперактивации тромбоцитов. Вероятно, взаимодействие этих двух фенотипов способствует флотации тромба, сформировавшегося в условиях повышенного уровня фактора II в плазме.

Координированное участие механизмов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции и активацию тромбоцитарного звена гемостаза, в формировании риска развития ТЭЛА у больных с ТГВ, по-видимому, является характерным не только для случаев носительства мутации в гене протромбина. Подтверждением этому могут служить и другие межгенные комбинации, специфические для подгруппы “ТГВ+ТЭЛА”. Сочетание генотипа “MTHFR677TT”, предрасполагающего к повышению уровня гомоцистеина, с носительством аллеля “GrIIIa 1565C” наблюдалось в 5 раз чаще среди пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА (5.1% против 1.0% у индивидов с изолированным ТГВ, OR=5.4, 95% CI: 1.3–22.0; p=0.016). Кроме того, в подгруппе “ТГВ+ТЭЛА” отмечалась сильная положительная ассоциация между генотипом “MTHFR677TT” и носительством аллеля “ApoE E4” (OR=5.3, 95% CI: 1.7–16.2; p=0.004). В результате, увеличение у этой части больных ЧВ “тройной” межгенной комбинации, включающей генотип “MTHFR677TT”, а также носительство аллелей “GrIIIa 1565C” и “ApoE E4”, характеризовалось высоким уровнем статистической значимости (4.3% против 0.3% в группе лиц с изолированным ТГВ, OR=13.5, 95% CI: 1.6–116.7; p=0.007). Положительная ассоциация между генотипом “MTHFR677TT” и носительством аллеля “ApoE E4”, обнаруженная в группе больных, перенесших ТЭЛА, по всей видимости, отражает важную роль гомоцистеин-опосредованных процессов перекисного окисления липидов в развитии патологических изменений сосудистой стенки [17, 18].

Особого внимания заслуживает более чем двукратное увеличение в группе “ТГВ+ТЭЛА” доли лиц, являющихся одновременными носителями генотипов “AGT 704TC”, “FI –455GA”, а также аллелей “PAI-1–6754G” и “ACE D” (19.7% против 8.6% среди больных с неосложненным ТГВ, OR=2.6, 95% CI: 1.4–4.8; p=0.004). Помимо высокой статистической значимости выявленного различия, эта межгенная комбинация интересна отсутствием в ее составе генетических вариантов, ассоциированных с изменением функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза. Вероятным патогенетическим механизмом ТЭЛА, обусловленным указанным генотипическим сочетанием, является PAI-1-зависимый гипофибринолиз, опосредованный активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС), при одновременном увеличении уровня фактора I в плазме. Нельзя также исключать, что негативный эффект гиперактивации РАС в данном случае связан с ее непосредственным участием в нарушении тромборезистентности сосудистой стенки. Наконец, весьма важным моментом является довольно высокая распространенность межгенной комбинации “AGT 704TC / FI –455GA / PAI-1–6754G(+)/ ACE D(+)” среди пациентов с ВТ, что позволяет говорить о несомненной ценности ее выявления в клинической практике для прогнозирования риска развития ТЭЛА у больных с ТГВ.

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования данные свидетельствуют о существенном влиянии генетической вариабельности компонентов, вовлеченных в регуляцию функциональной активности гемостаза, не только на риск развития ВТ, но и на особенности его клинического течения. Расширение спектра анализируемых полиморфизмов ДНК, их комплексная оценка с учетом “ген-генных взаимодействий”, выявление наиболее опасных протромботических генотипов и их комбинаций на доклиническом этапе с целью прогнозирования риска развития ТГВ и ТЭЛА могут сыграть решающую роль на пути снижения частоты возникновения ВТ в популяции. Полученные результаты могут служить очередным доказательством перспективности внедрения методов молекулярной диагностики изученных полиморфизмов ДНК в широкую клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gathof B. S., Picker S. M., Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis // Eur. J. Med. Res. 2004. Vol. 9. P. 95–103.
- Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N. et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // Thromb. Haemost. 2001. Vol. 86. P. 452–463.
- Кириенко А. И., Мишнев О. Д., Цициашвили М. Ш., Агафонов В. Ф. Проблема послеоперационных венозных тромбозов и осложнений в хирургической практике // Ангиология и сосудистая хирургия. 2003. Т. 9, № 1. С. 61–65.
- Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии. 1996. № 3. С. 5–15.
- De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications // Haematologica. 2002. Vol. 87. P. 1095–1108.
- Lane D. A., Grant P. J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and thrombotic arterial disease // Blood. 2000. Vol. 95. P. 1517–1532.
- Zoller B., Garcia de Frutos P., Hillarp A., Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease // Haematologica. 1999. Vol. 84. P. 59–70.
- Samama M. M., Dahl O. E., Quinlan D. J. et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool // Haematologica. 2003. Vol. 88. P. 1410–1421.
- Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucl. Acid. Res. 1988. Vol. 16. P. 1215–1218.
- Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 989–995.
- Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y₁₂ H2 haplotype is associated with peripheral artery disease. A case-control study // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2971–2973.
- Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D. et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism // Chest. 2000. Vol. 118. P. 1405–1411.
- Martinelli I., Cattaneo M., Panzeri D. et al. Low prevalence of factor V: Q506 in 41 patients with isolated pulmonary embolism // Thromb. Haemost. 1997. Vol. 77. P. 440–443.
- Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A single disease entity with different risk factors? // Chest. 2000. Vol. 118. P. 1234–1236.
- Björgell O., Nilsson P. E., Nilsson J. A. et al. Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without FV: R506Q mutation // Thromb. Haemost. 2000. Vol. 83. P. 648–651.
- Каргин В. Д., Блинов М. Н., Капустин С. И. и др. Особенности профилактики и лечения тромбозов при наследственных тромбофилиях: Пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
- Smith J. D., Miyata M., Poulin S. E. et al. The relationship between apolipoprotein E and serum oxidation-related variables is apolipoprotein E phenotype dependent // Int. J. Clin. Lab. Res. 1998. Vol. 28. P. 116–121.
- Voutilainen S., Morrow J. D., Roberts L. J. et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19. P. 1263–1266.

Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Ассесорова Ю. Ю., Алланазарова Б. Р., Мустафина Л. К.

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

СЛУЧАЙ Ph-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА
С ВАРИАНТНОЙ ТРАНСЛОКАЦИЕЙ t(7;9;22)

Karimov H. Y., Boboev K. T., Assesorova Yu. Yu., Allanazarova B. R., Mustafina L. K.

Scientific research institute of hematology and blood transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

THE CASE OF Ph-POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
WITH VARIANT TRANSLOCATION t(7;9;22)

Резюме. Хромосомные перестройки, приводящие к появлению атипичной Ph-хромосомы, выявляются у 5–10% пациентов с ХМЛ. Вариантные транслокации возникают в результате вовлечения в перестройку не только хромосом 9 и 22, но и других хромосом. Проведение стандартного цитогенетического исследования у больных ХМЛ дает возможность выявлять атипичные реаранжировки, которые могут являться не только диагностическими маркерами, но и обуславливать вариант течения заболевания. Представленный случай наблюдения описывает новую вариантную транслокацию t(7,9,22)(q22; q34; q11) у больного ХМЛ в хронической стадии. Кроме того, показана значимость метода стандартного цитогенетического исследования для выявления атипичных реаранжировок и определения цитогенетических регионов разрывов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; Ph-хромосома; вариантная транслокация.

Введение. Развитие хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) обусловлено реципрокной транслокацией t(9;22)(q34; q11.2), приводящей к образованию химерного гена *BCR-ABL*. Цитогенетическим проявлением данной транслокации является дериватная хромосома 22, называемая филадельфийской (Ph) хромосомой. Стандартным цитогенетическим исследованием (СЦИ) Ph-хромосому находят примерно у 90% больных ХМЛ. Однако у 5–10% пациентов дериват хромосомы 22 отличается от классической Ph-хромосомы и часто не обнаруживается методом СЦИ [1]. При этом молекулярно-генетические исследования, как правило, подтверждают наличие *BCR-ABL* [2,3]. Атипичность Ph-хромосомы обусловлена

Summary. Chromosomal rearrangements leading to the emergence of an atypical Ph-chromosome are detected in 5–10% of patients with CML. Variant translocations arise as a result of the involvement in the rearrangement of not only chromosomes 9 and 22, but also other chromosomes. The standard cytogenetic studies in patients with CML gives the opportunity to identify atypical rearrangements, which may not only be diagnostic markers, but also determine the course of the disease. The presented case observation describes a new variant translocation t(7,9,22)(q22; q34; q11) in patient with CML in the chronic stage. In addition, it shows the importance of the standard cytogenetic studies to detect atypical rearrangements and determination of the cytogenetic regions of gap.

Keywords: chronic myeloid leukemia, Ph-chromosoma, variant translocation.

вовлечением в транслокацию не только хромосом 9 и 22, но и других хромосом. В литературе описано множество случаев дополнительного участия в патогенетической мутации ХМЛ от одной до трех дополнительных хромосом [4,5,6,1]. Каждый описанный случай является уникальным генетическим событием, приводящим к структурно-функциональным изменениям ряда генов. В зависимости от функции вовлеченных генов и молекулярных точек разрывов, такие мутации могут не иметь последствий, но также могут стать причиной изменения течения заболевания и ухудшения прогноза. В настоящее время среди исследователей нет единого мнения о прогностической значимости вариантных транслокаций t(V;9;22). Ряд авторов

считает, что при вовлечении в транслокацию дополнительных хромосом прогноз остается таким же, как и при классической $t(9;22)$ [1,7]. Другие исследователи полагают, что варианты транслокации обуславливают худший прогноз [6]. Накопление данных о вариантных перестройках с вовлечением хромосом 9 и 22, встречающихся при ХМЛ, позволит понять патогенетические механизмы течения гемобластоза и проводить прогностическую оценку в каждом конкретном нетипичном случае заболевания.

В настоящем исследовании нами представлен случай хронического миелоидного лейкоза с новой вариантной транслокацией $t(7,9,22)(q22; q34; q11)$.

Материалы и методы исследования. Хромосомный анализ проводили методом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) с использованием рутинного окрашивания красителем Гимза и GTG-бэндинга с разрешением до 350 бэндов на кариотип. Для комплексной оценки кариотипа с целью выявления хромосомных изменений, ассоциированных с ХМЛ, анализировали метафазные пластинки, полученные из костного мозга больного. Культивирование ядерных клеток костного мозга проводили в краткосрочной культуре (24 часа) при температуре 37°C на питательной среде, содержащей RPMI-1640 с глутамином и 20% телячьей эмбриональной сыворотки (Компания «ПанЭко»). Остановку клеточного деления на стадии метафазы производили с помощью колхицина (0,01%), который вносили в среду в количестве 4 мкл при посадке. Гипотонизацию клеток раствором хлорида калия (0,55%) проводили в течение 25 мин при температуре 37°C . Фиксацию клеток осуществляли трехкратным проведением через охлажденный до -4°C фиксатор (этанол/ледяная уксусная кислота — 2,5:1). Хромосомные препараты готовили раскапыванием суспензии ядерных фрагментов клеток на влажные охлажденные предметные стекла. Полученные препараты высушивали при температуре 25°C , окрашивали по методу Гимза с предварительной обработкой 0,25% раствором трипсина и микроскопировали (микроскоп AXIO Scope.A1, «Zeiss»). Поиск метафаз осуществляли при увеличении 200 (окуляры PI 10x/23 Zeiss, объектив EC Plan-NEOFLUAR20x/05 Ph2 $\infty/0,17$), анализ метафазных пластинок — при увеличении 1000 (окуляры PI 10x/23 Zeiss, объектив C Plan-NEOFLUAR100x/1,3 Oil $\infty/0,17$).

Было проанализировано 35 метафазных пластинок. Идентификацию хромосом проводили в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN2009 [8].

Результаты и обсуждение. Клиническое наблюдение. Больному Ш., 1976 г. р., поступившему в состоянии средней тяжести в НИИ гематологии и переливания крови Минздрава РУз (НИИГ и ПК, Ташкент), в июле 2017 года был поставлен диагноз хронического миелоидного лейкоза. До обращения в специализированное учреждение при случайном медицинском обследовании у пациента были выявлены изменения в общем анализе крови. Общий анализ крови больного при поступлении в гематологическое отделение института показал: гемоглобин — 126 г/л, эритроциты — $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, цветной показатель — 0,9, тромбоциты — $404,0 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $95,0 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты — 2%, миелоциты — 5%, метамиелоциты — 8%, палочкоядерные клетки — 11%, сегментоядерные — 66%, эозинофилы — 2%, базофилы — 2%, лимфоциты — 1%, моноциты — 3%, СОЭ — 23 мм/ч. Изучение цитологического состава костного мозга показало многоклеточность, бласты — 1,8%, лимфоциты — 5,6%, лейко-эритроцитарный индекс — 9:1, мегакариоциты — в достаточном количестве.

Цитогенетический анализ, проведенный в НИИГиПК МЗ РУз, показал, что в 85% [30/35] клеток костного мозга больного присутствовала дериватная хромосома 22 (Ph-хромосома) (Рис. 1А.). Кроме того, при анализе метафазных пластинок были выявлены еще две дериватные хромосомы, одна из которых была идентифицирована как $der(9)$, а другая — как $der(7)$. При классической транслокации $t(9;22)$ дериватная хромосома 9 характеризуется визуальным увеличением светлой эухроматиновой зоны на конце длинного плеча за счет перемещения на него большей части q-плеча хромосомы 22. В случае описываемой нами перестройки q-плечо хромосомы 9 было на 25% длиннее, чем у ее нормального гомолога вследствие перенесения на него части q-плеча хромосомы 7. Изменение хромосомы 7 цитогенетически определялось как отсутствие крупного терминального фрагмента q-плеча (Рис. 1Б.).

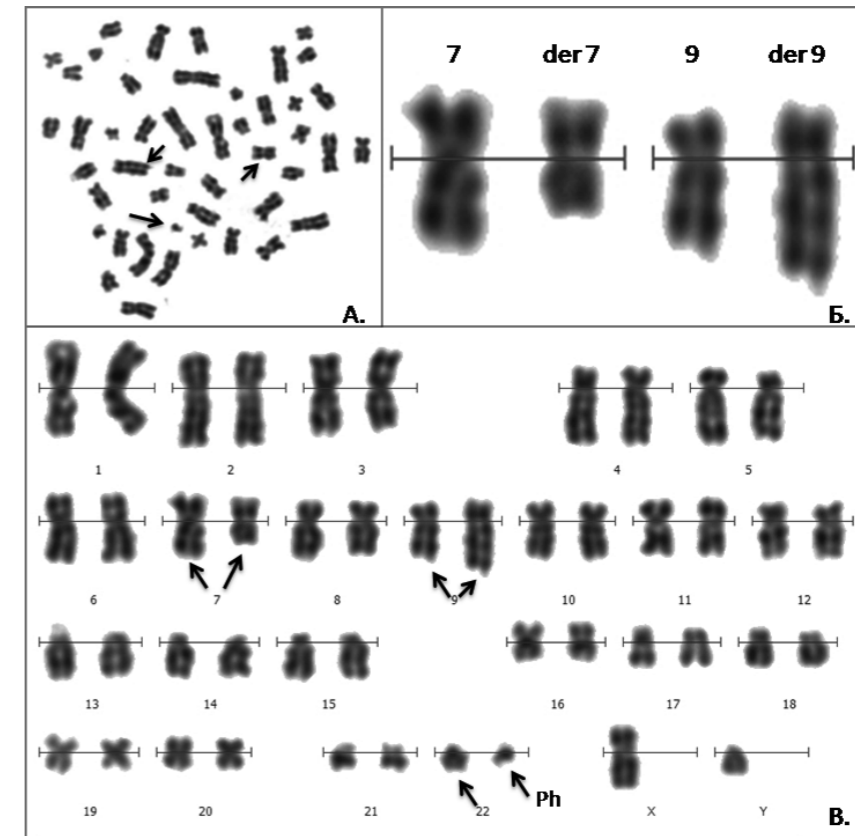


Рис. 1. А. Кариотип больного ХМЛ с тремя дериватными хромосомами. Б. Нормальные и дериватные хромосомы 7 и 9. В. Идеограмма, выполненная с помощью программы ВидеоТест-Карио-3.1. Вовлеченные в перестройку хромосомы и их дериваты обозначены стрелками. (Увеличение $\times 1000$)

Относительный размер длины p- и q-плечей дериватов 9-й и 7-й хромосом и их гомологов, не затронутых перестройкой, размер транслоцированных фрагментов, а также расположение бэндов позволило ориентировочно определить регионы разрывов в хромосомах, участвующих в вариантной транслокации $t(7,9,22)$ (Рис. 2). Локусы разрывов на хромосомах 9 и 22 (соответственно, q34 и q11.2) хорошо известны и описаны в литературе. На 7-й хромосоме точка

разрыва лежала в области эухроматиновой зоны, расположенной между двумя темноокрашенными гетерохроматиновыми бэндами и идентифицируемой по системе ISCN2009, как локус q22. Анализ метафазных пластинок с помощью программы ВидеоТест-Карио-3.1 подтвердил наличие цитогенетической перестройки с вовлечением и 7-й, 9-й и 22-й хромосом — $t(7,9,22)(q22; q34; q11)$ (Рис. 1В.).

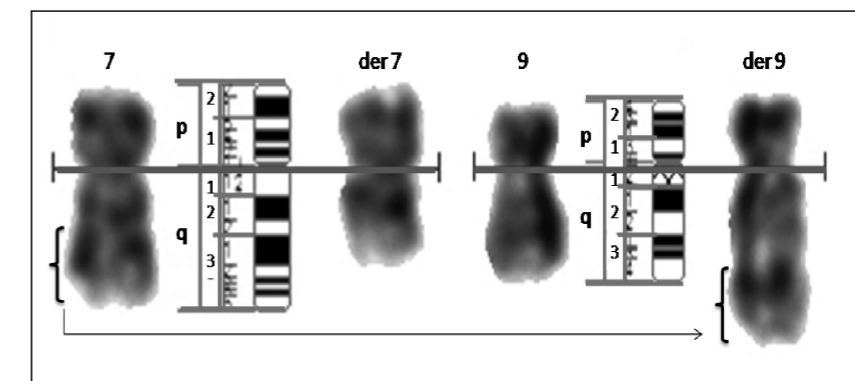


Рис. 2. Идентификация локусов разрывов и транслоцируемых фрагментов на хромосомах 7 и 9, вовлеченных в транслокацию $t(7,9,22)(q22; q34; q11)$ (ISCN2009). (Увеличение $\times 1000$).

Таким образом, кариотипирование методом СЦИ костного мозга больного ХМЛ в хронической стадии позволило выявить вариантную транслокацию с вовлечением трех хромосом: 7, 9 и 22.

Во всех случаях перестроек с участием хромосом 9 и 22 происходит формирование химерного гена *BCR-ABL*, кодирующего белок с повышенной тирозинкиназной активностью, который играет ключевую роль в патогенезе ХМЛ. В отличие от дополнительных хромосомных аномалий, возникающих по мере развития ХМЛ и являющихся свидетельством наступления бластного криза, классическая транслокация *t(9;22)* и варианты реаранжировки с участием хромосом 9 и 22 являются относительно стабильными хромосомными аномалиями, регистрируемыми при первичной диагностике и сохраняющимися цитогенетически неизменными в течение заболевания. Однако вопрос о прогностической значимости вариантных транслокаций остается спорным. Возможно, течение заболевания, восприимчивость к терапии и прогноз зависят от степени сбалансированности комплексной вариантной мутации, что связано с потерей или дополнительным внесением генетического материала, а также со структурно-функциональным изменением генов, лежащих в локусах разрывов и отвечающих за пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток. Дисбаланс в функционировании генов, как правило, усиливает злокачественные свойства опухолевых клеток. Это выражается в интенсификации передачи опухолевым клеткам сигналов к пролиферации или в ослаблении супрессирующих сигналов, подавлении дифференцировки и апоптоза, приобретении резистентности к противоопухолевым препаратам и других проявлениях.

Новая вариантная реаранжировка *t(7,9,22)(q22; q34; q11)* была выявлена нами у больного

ХМЛ в хронической стадии на фоне гиперлейкоцитоза, высокого содержания бластных клеток, низкой концентрации лимфоцитов. При этом, несмотря на прием гидреа (1000 мг/д), цитогематологические показатели и общее состояние больного продолжали ухудшаться. Ответ на вопрос о прогностической значимости подобных реаранжировок может быть получен при накоплении и систематизации данных по вариантным транслокациям с вовлечением хромосом 9 и 22. Однако анализ данных осложняется уникальностью каждого случая, обусловленной индивидуальным комплексом вовлеченных хромосом и локусов разрывов. Стандартное цитогенетическое исследование, оценивая состояние всего кариотипа, позволяет не только выявлять маркерные и атипичные реаранжировки, но и определять цитогенетические регионы разрывов, приводящих к мутациям. Выявление данных локусов позволяет предполагать спектр генов, вовлеченных в формирование патогенетического лейкозного клона и, в дальнейшем, сузить поиск молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с вариантом течения ХМЛ и прогнозом.

Заключение. Клинический случай представляет интерес по следующим аспектам. У больного хроническим миелоидным лейкозом описана новая вариантная транслокация с вовлечением хромосом 7, 9 и 22. Хромосомная перестройка *t(7,9,22)(q22; q34; q11)* выявлена при первичной диагностике у пациента с заболеванием, находящимся в хронической стадии, что позволяет отнести ее к патогенетическим реаранжировкам, ассоциированным с хроническим миелоидным лейкозом. Проведение стандартного цитогенетического исследования при первичной диагностике и в динамике гемобластаза дает возможность выявлять атипичные реаранжировки, которые могут являться не только диагностическими маркерами, но и обуславливать вариант течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yokota S., Nakamura Y., Bessho M. A novel five-way translocation *t(7;11;9;22;9)(q22; q13; q34; q11.2; q34)* involving Ph chromosome in a patient of chronic myeloid leukemia: a case report // *Mol Cytogenet.* —2012 May 1. —5(1). — P.20.
2. Sessarego M., Fugazza G., Bruzzone R., et al. Complex chromosome rearrangements may locate the *bcr/abl* fusion gene sites other than 22q11 // *Haematologica.* 2000 Jan. 85(1). P.35–39.
3. Batista D.A., Hawkins A., Murphy K.M., Griffin C.A. BCR/ABL rearrangement in two cases of Philadelphia chromosome negative chronic myeloid leukemia: deletion on the derivative chromosome 9 may or not be present // *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Dec. 163(2). P.164–167.
4. Al-Achkar W., Wafa A., Nweder M. S. A complex translocation *t(5;9;22)* in Philadelphia cells involving the short arm of chromosome 5 in a case of chronic myelogenous leukemia // *J Exp Clin Cancer Res.* 2007 Sep. 26(3). P.411–415.
5. Ikuta K., Torimoto Y., Jimbo J., et al. A novel five-way chromosomal translocation observed in chronic myelogenous leukemia // *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 May. 183(1). P.69–71.
6. Kuru D., Tarkan Argüden Y., Ar M. C., et al. Variant Philadelphia translocations with different breakpoints in six chronic myeloid leukemia patients // *Turk J Haematol.* 2011 Sep 5. 28(3). P.186–92.
7. Bennour A., Bellâaj H., Ben Youssef Y., et al. Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011 Sep. 137(9). P.1329–1336.
8. Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J., Karger S., eds. ISCN, 2009. An international systeme for human cytogenetic nomenclature. Basel; 2009.

Зотова И. И., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С.

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

**ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ**

Zotova I. I., Gritsaev S. V., Bessmeltsev S. S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

**PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA.
THE CURRENT UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT**

Резюме. В статье дано современное представление о ключевых механизмах патогенеза и методах лечения первичной иммунной тромбоцитопении. Представлена сравнительная характеристика основных методов терапии заболевания, включая оценку эффективности и безопасности лечения. Обозначена необходимость изучения индивидуальных особенностей течения заболевания и поиска предикторов ответа на терапию с целью возможного прогнозирования эффективности определенного метода лечения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, мегакариопоэз, тромбопоэтин, линия терапии

В последние годы интерес к проблеме иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) чрезвычайно возрос, что прежде всего обусловлено появлением нового класса лекарственных препаратов, а именно агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), способных улучшать показатели эффективности и безопасности проводимого лечения. Непредсказуемость ответа на терапию, несовершенство традиционных методов лечения ИТП в связи с высокой частотой развития побочных явлений, связанных с терапией, диктуют необходимость постоянного поиска новых подходов к выбору оптимального метода лечения этого давно известного заболевания. Применение аТПО-р в терапии ИТП относится к дорогостоящим видам оказания специализированной помощи. В связи с этим актуальна необходимость оценки медицинской и экономической целесообразности проведения высокозатратного лечения.

Abstract. This article provides the modern overview of the pathogenesis and treatment of primary immune thrombocytopenia. Presents a comparative description of the main methods of treatment, including the assessment of the efficacy and safety of treatment. Indicated the need to study the individual characteristics of the disease and to search for predictors of response to therapy with the aim of predicting the effectiveness of a particular method of treatment.

Key words: immune thrombocytopenia, megakaryocytopoiesis, thrombopoietin, line therapy

Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура является приобретенным аутоиммунным заболеванием, встречающимся у детей и взрослых, и характеризуется изолированным снижением числа тромбоцитов в периферической крови ниже уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии других причин или заболеваний, способных вызвать тромбоцитопению [1–6].

В 2009 году решением Международного консенсуса экспертов идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру было предложено называть первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и классифицировать на впервые диагностированную (до 3-х месяцев от момента диагностики), персистирующую (продолжительностью 3–12 месяцев) и хроническую (более 12 месяцев) [1,4,6].

Согласно современным представлениям о патогенезе ИТП известно, что в основе развития заболевания лежит не только повышенная деструкция тромбоцитов макрофагальными клет-

ками вследствие выработки аутоантител к структурам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, но и неадекватный мегакариопоэз в костном мозге [7–11].

Именно благодаря признанию особой роли иммуноопосредованного механизма развития ИТП эксперты интернациональной рабочей группы рекомендуют использование термина «иммунная» вместо «идиопатическая» [1].

Диагноз первичной ИТП устанавливается путем исключения, т. е. не существует точных клинических или лабораторных тестов для его подтверждения. Верификация диагноза проводится на основе комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [2,4,6]. Выявление вторичного характера заболевания существенно меняет тактику лечения, что также влияет и на финансовые затраты терапии.

Клинически ИТП характеризуется геморрагическим синдромом разной степени выраженности: от отсутствия симптомов кровоточивости или минимальных геморрагических проявлений на коже и слизистых (петехии и экхимозы), до тяжелых, угрожающих жизни, кровотечений. Маточные, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются редко, также как и субарахноидальные кровоизлияния, частота которых не превышает 0,5% и наиболее часто развивается у больных, резистентных к терапии, а также у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания [7,12,13]. Ежегодный риск кровотечений с летальным исходом у пациентов с ИТП составляет около 1,6–3,9% [14].

Несмотря на то, что смертность при ИТП невысока, заболевание заметно ухудшает качество жизни пациентов в основном за счет снижения их социальной активности и работоспособности, ухудшения эмоционального состояния и влияния на репродуктивное здоровье [7].

Проявления кровоточивости зависят от степени тяжести тромбоцитопении [15]. Известно, что при уровне тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ спонтанные геморрагические проявления возникают редко, в то время как длительное снижение числа тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ является фактором риска развития клинически значимых кровотечений [4,7,13]. Если тяжелый геморрагический синдром развивается при количестве тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$, то необходим поиск дополнительных причин кровоточивости, таких, например, как коагулопатия или патология сосудов [6].

Пациенты с ИТП представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу. Многие из них даже при очень низких тромбоцитах не имеют проявлений, связанных с тромбоцитопенией, в то время как другие могут иметь кровотечения различной степени тяжести с момента дебюта заболевания. Так Rodeghiero F. и соавторы опубликовали результаты наблюдения за больными ИТП в обычной клинической практике за период более, чем 12 месяцев. Оказалось, что 40% из них, несмотря на низкие показатели тромбоцитов, вообще не имели кровотечений и не нуждались в назначении лечения [16]. Тяжелая форма ИТП, резистентная к традиционным методам терапии, развивается у 8–10% больных [17]. Эта группа пациентов отличается более высокими показателями смертности в течение 5 лет (47,8%) и риском развития значимых кровотечений при 2-летнем наблюдении (76%) [14].

Чаще всего ИТП болеют пациенты в возрасте от 20 до 40 лет (54%), в 20% случаев от 40 до 60 лет и редко (2%) заболевание наблюдается у больных старше 70 лет. Мужчины болеют в 5–6 раз реже женщин, в репродуктивном возрасте эта разница увеличивается [7].

Пусковыми факторами развития заболевания являются инфекции (59%), беременность (20%), стресс (15%), хирургические манипуляции (4%), физическая нагрузка (1%) и прививки в 1% случаев [7].

Заболевание по-разному протекает у взрослых и детей. Так, у взрослых больных ИТП в большинстве случаев развивается постепенно, почти у трети выявляется случайно и в большинстве случаев приобретает длительное (хроническое) течение [3,18]. Пациенты детского возраста, как правило, заболевают внезапно, в связи с перенесенной вирусной инфекцией, вакцинацией или другими заболеваниями. У большинства заболевших детей ИТП обычно кратковременна, у 2/3 самопроизвольно излечивается в течение 6–12 месяцев без необходимости назначения какой-либо терапии [1], в то время как только 9% взрослых выздоравливают без лечения [3,19]. Хроническая форма ИТП развивается лишь у 15% пациентов детского возраста [20].

Литературные данные о заболеваемости и распространенности первичной ИТП достаточно ограничены и основаны на популяционном анализе пациентов в Западной Европе и США [21–23]. Заболеваемость колеблется от 1,6 до 3,9 новых случаев на 100 000 населения в год. Показатели распространенности значительно ва-

рьюруют в различных публикациях (от 4,5 до 20 на 100 000 населения) [13].

Сведений по эпидемиологическим и демографическим характеристикам ИТП в Российской Федерации недостаточно. Отсутствует достоверная информация по особенностям течения, эффективности и безопасности различных вариантов терапии больных ИТП. В связи с этим необходимо отметить, что в последние годы на пути решения этой социально значимой проблемы прослеживаются определенные достижения совместной работы отечественных гематологов. Подтверждением этого являются публикации результатов промежуточного анализа данных Российского регистра больных первичной ИТП (журналы «Онкогематология» в 2013 г. и «Blood» в 2016 г.) [13,24], а также представление данных регистра на конгрессе Европейского общества гематологов в 2017 г.

Информация, предоставляемая национальным регистром, способствует выяснению данных не только о заболеваемости и распространенности ИТП в РФ, но и о методах терапии, используемых в различных регионах страны. Учитывая необходимость длительного и дорогостоящего лечения некоторых пациентов с ИТП, работа регистра в дальнейшем может позволить проводить фармакоэкономический анализ различных лечебных программ и оптимизировать расходы бюджета здравоохранения при сохранении высокого уровня оказываемой медицинской помощи.

Больные ИТП представляют собой неоднородную группу не только по клиническим проявлениям, но и по возможному ответу на лечение. Целью терапии является предупреждение риска развития геморрагических осложнений путем повышения числа тромбоцитов до безопасного

На протяжении последних десятилетий выбор препаратов для первой линии остается неизменным и включает кортикостероиды (КС), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и антирезусный иммуноглобулин (анти-D) в странах, где последний зарегистрирован для применения [26–29].

Кортикостероиды являются дешевым и быстрым методом лечения ИТП. На фоне терапии преднизолоном в стандартной дозе 1 мг/кг количество тромбоцитов увеличивается в течение 1–2 дней у 75% больных, но в большинстве случаев ответ на терапию нестойкий. Рецидив после прекращения лечения возникает довольно часто,

уровня выше 30–50 x10⁹/л, что обеспечивает нормальное существование пациента и не снижает качество его жизни. Большинство руководств рекомендуют начинать лечение при снижении числа тромбоцитов до 30 x10⁹/л и менее в связи с увеличением риска развития кровотечений, прежде всего, внутричерепных [2,15,23].

Терапия не показана больным ИТП с уровнем тромбоцитов, превышающим 50 x10⁹/л, за исключением таких факторов, как оперативное вмешательство, травма, четко выявленная сопутствующая (по отношению к кровотечению) патология, обязательная антикоагулянтная терапия, работа, связанная с повышенным травматизмом и др. [2].

В связи с тем, что у части больных заболевание протекает с незначительными проявлениями кровоточивости, существует тенденция к использованию минимально токсичных методов лечения, что особенно важно при длительной терапии больных с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания. Кроме того, у ряда пациентов побочные явления, связанные с лечением ИТП, могут превышать проблемы, связанные с самим заболеванием [25].

Таким образом, определение лечебной тактики и выбор метода терапии при ИТП базируется на индивидуальном подходе, обусловленном не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни больного, осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми инвазивными вмешательствами и др. [2–4,6].

Группой международных экспертов в области ИТП на основании имеющихся данных литературы и клинических исследований были разработаны рекомендации по лечению (таблица 1) [2].

а вероятность его развития невозможно предсказать. Данные о частоте ремиссий в опубликованной литературе варьируют. Так по результатам Cuker A. около 40–60% пациентов поддерживают ответ в течение 6 месяцев и 20–30% в течение 1–2 лет [30], в то время как George J.N. и соавторы в более ранних работах сообщают о сохранении нормального количества тромбоцитов после отмены КС лишь у 3–5% пациентов [31]. Известно, что нежелательные явления (НЯ) кортикостероидов являются распространенными и предсказуемыми, что, в большинстве случаев, ограничивает их длительное применение [2,4,6,32].

Современные методы терапии у взрослых больных ИТП.

Линия терапии	Терапевтические опции
Первая линия терапии (инициальная терапия для впервые диагностированной ИТП)	Кортикостероиды (стандартная инициальная терапия) — Дексаметазон — Метилпреднизолон — Преднизолон Внутривенный анти-D Внутривенные иммуноглобулины
Терапия второй линии*	Агонисты рецептора ТПО Азатиоприн Даназол Дапсон Мофетила микофенолат Режимы, включающие винка-алкалоиды Ритуксимаб Спленэктомия Циклоспорин А Циклофосфамид
Терапия при неэффективности первой и второй линий	Категория А** Агонисты рецептора ТПО Категория Б*** Алемтузумаб Комбинация первой и второй линии терапии Комбинированная химиотерапия Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

* предлагаемые варианты терапии перечислены в алфавитном порядке и не диктуют приоритетность назначения.
** терапевтические опции с достаточными данными по эффективности и безопасности.
*** минимальные данные об эффективности, потенциально токсичные методы терапии.

В последние годы предметом дискуссий является выбор варианта инициальной КС терапии — преднизолон в стандартных дозах (1 мг/кг в течение 14–28 дней внутрь с постепенным снижением дозы) или высокие дозы дексаметазона (40 мг/сутки внутрь на протяжении 4-х дней подряд). Четыре цикла лечения высокими дозами дексаметазона, проводимые каждые 14 дней, эффективны у 80–90% больных [33,34]. Кроме того, исследователи итальянской группы GIMEMA показали, что у 75% пациентов, получивших такой вид терапии, достигнутый стойкий ответ удерживается в среднем в течение 8 месяцев [34]. С другой стороны, согласно данным, представленным Mithoowani S., высокие дозы дексаметазона в сравнении с преднизолоном в стандартных дозах не улучшают длительность стойкого тромбоцитарного ответа. Было показано, что использование дексаметазона предпочтительнее в случае необходимости быстрого увеличения количества тромбоцитов у пациентов с тяжелой формой ИТП. В этой же работе было продемонстрировано, что у больных, применявших высокие дозы дексаметазона, отмечалось меньшее количество проявлений токсичности КС терапии, в отличие от пациентов, получавших терапию стандартными дозами преднизолона [35].

Терапия ВВИГ рекомендована больным, резистентным к КС, или при наличии противопоказаний к лечению КС, в случае угрозы развития у них тяжелых кровотечений. Применение ВВИГ возможно в двух вариантах — в дозе 1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней или 0,4 г/кг в течение 5 дней. При этом было показано, что вероятность увеличения числа тромбоцитов в течение 24 часов после введения препарата значительно выше при первом из указанных способов применения ВВИГ [28].

Увеличение количества тромбоцитов >50 x10⁹/л достигается примерно у 80% больных уже после первого дня терапии ВВИГ, и, как правило, достигает максимального значения после первой недели после завершения лечения [29]. Однако такой эффект носит временный характер и сохраняется не более 3–4 недель, после чего число тромбоцитов может снизиться до первоначального уровня [3].

Принимая во внимание кратковременность ответа на введение ВВИГ, основными показаниями для их применения при ИТП являются urgentные ситуации, при которых необходим быстрый подъем тромбоцитов, например, при массивных кровотечениях или при подготовке к неотложным хирургическим вмешательствам [2,4,6].

В случае непрерывно рецидивирующего течения ИТП, требующего постоянной терапии КС для поддержания безопасного уровня тромбоцитов, показано проведение второй линии терапии.

Рекомендованные варианты лечения второй линии могут быть разделены на две группы: назначаемые однократно или одним курсом, с ожидаемым развитием длительной ремиссии (спленэктомия, ритуксимаб), и требующие продолжительного или хронического введения (повторное назначение КС, аТПО-р, иммунодепрессанты) [1,2,4].

Спленэктомия (СЭ) используется в качестве второй линии терапии ИТП на протяжении последних 100 лет [36] и рекомендуется во второй линии при потере ответа на инициальную терапию [2,4–6,37]. Частота ответа на СЭ в раз-

личных исследованиях составляет до 80%. Kojouri K. с соавторами проанализировали результаты 47 различных исследований, проведенных у 2623 пациентов с ИТП за период с 1966 по 2004 год. Было показано, что устойчивое повышение уровня тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ отмечается у 66% пациентов на протяжении 5 лет после СЭ со средней продолжительностью периода наблюдения 28 месяцев (диапазон 1–153 месяцев). Кроме того, среди взрослых больных ИТП было отмечено, что чем моложе пациент, тем лучший эффект достигается у него после СЭ [38].

Рисунок 1 демонстрирует высокую вероятность достижения безрецидивной выживаемости без тромбоцитопении у пациентов с ИТП, подвергшихся СЭ [39].

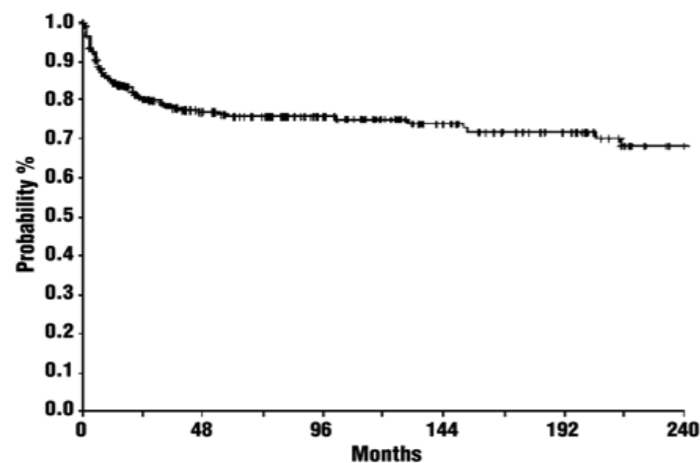


Рис. 1. Свободная от терапии безрецидивная выживаемость у пациентов с ИТП после СЭ.

Начиная с 48 месяцев после проведения СЭ, у 75% больных формируется плато длительной безрецидивной выживаемости [39].

Приблизительно 14% больных не отвечают на СЭ и около 20% ответивших в дальнейшем рецидивируют [39, 40]. По данным Najean Y., большинство рецидивов ИТП после СЭ происходят в течение первых двух лет после операции [41]. Часть больных, у которых не отмечается развитие ремиссии в ближайшее после СЭ время, в дальнейшем демонстрирует достижение частичного ответа с уровнем тромбоцитов выше, чем до проведения оперативного вмешательства [42].

Иногда неудача СЭ может быть связана с наличием у части пациентов добавочных селезеночек, которые во время оперативного вмешательства оказались не замечены, но впоследствии могли стать причиной рецидива тромбоцитопе-

нии [38,41]. Частота осложнений от проведения СЭ колеблется в широких пределах и зависит от целого ряда факторов [25,37,38,43,44]. Как хирургическая процедура СЭ ассоциирована с послеоперационными осложнениями, включая кровотечения, тромбоз, а также с высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций и необходимостью проведения профилактической вакцинации и ревакцинации, что создает дополнительные неудобства и снижает качество жизни пациента [12,45].

Альтернативой лапаротомическому методу СЭ является удаление селезенки с помощью лапароскопии. Так, в исследовании Kojouri K. было показано, что при лапароскопической СЭ уменьшается объем кровопотери, улучшается течение послеоперационного периода, и уменьшается процент смертности по сравнению с лапаротомическим доступом (0,2% и 1% соответствен-

но). Кроме того, была описана частота развития осложнений в зависимости от используемого метода СЭ. Оказалось, что после лапаротомии осложнения развились у 12,9% больных ИТП и у 9,6% после лапароскопии [38].

Около 30% пациентов не отвечают на СЭ. Вероятность достижения ответа на терапию у них намного ниже. Целью дальнейшего лечения этой категории больных является достижение уровня тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, при котором уменьшается риск развития особо опасных кровотечений [3,46]. Зачастую у таких пациентов предпринимается попытка повторного назначения КС терапии, эффективность которой невысока. Кроме того, как правило, при увеличении длительности использования КС, отмечается более частое развитие НЯ, связанных с лечением.

В этой связи интересными представляются данные, опубликованные группой турецких исследователей, касающиеся обзора лечения 321 пациента с ИТП. В рамках исследования был проведен сравнительный анализ ответа на терапию при повторном назначении КС и СЭ во второй линии у пациентов с ИТП. Полный ответ был достигнут у 44,4% больных, получивших КС, и у 68,4%, подвергшихся СЭ. Кривые Каплана-Мейера продемонстрировали, что продолжительность ответа, полученного после проведения СЭ, была значительно выше в сравнении с КС ($p < 0,001$). 10-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, которые использовали КС и подверглись СЭ были, соответственно, 13% и 58%. Таким образом, СЭ оказалась эффективней у пациентов, не отвечающих на КС в первой линии терапии [47].

Если повторное назначение КС или проведение СЭ оказываются неэффективными, а также в случае наличия у больного противопоказаний к проведению хирургического вмешательства или отказа пациента от операции, возможно применение ритуксимаба или иммунодепрессантов [2, 7, 13].

Ритуксимаб — анти-CD20 моноклональное антитело — является одним из препаратов второй линии. Стандартная доза и кратность введения препарата при ИТП не установлены [48]. Ритуксимаб может использоваться в виде четырех еженедельных внутривенных инфузий в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$, возможно снижение разовой дозы до $100\text{--}200 \text{ мг}$ [4, 49].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП. Однако, по решению врачебной комиссии, при наличии

жизненных показаний и информированного согласия пациента, может использоваться в обычной клинической практике [6].

Эффективность и безопасность применения препарата продолжает изучаться. Учитывая отсутствие результатов многоцентровых рандомизированных исследований ритуксимаба по лечению ИТП, литературные данные остаются противоречивыми [50–53]. Так, в работе Arnold D. с соавторами были опубликованы показатели достигнутого объективного ответа на терапию ритуксимабом у 60% больных ИТП, при этом 44% пациентов продемонстрировали полный ответ. При этом не было отмечено достоверной разницы в ответе на лечение у спленэктомизированных и несспленэктомизированных пациентов [19]. Одним из вариантов достижения более стойкого ответа может быть добавление к лечению ритуксимабом от 1 до 3 циклов терапии высокими дозами дексаметазона [54].

Исследование Godeau V. показало, что терапия ритуксимабом может отложить проведение спленэктомии на период до двух лет у 40% больных хронической ИТП [50]. Однако, несмотря на указанную эффективность, ответ на лечение отмечается в течение 1–8 недель от начала терапии и может сохраняться до 5 лет только у 15–20% пациентов [19, 53].

В работе Patel V. был проведен анализ 5-летнего наблюдения за 72 пациентами с ИТП, которые достигли объективного ответа на терапии ритуксимабом с продолжительностью ответа более 1 года. Первичный ответ составил 57%, через 5 лет наблюдения полный или частичный ответ без дополнительного лечения сохранялся у 21% больных [52]. Следует подчеркнуть, что применение ритуксимаба противопоказано при подтвержденном активном гепатите В. Кроме того, имеются сообщения о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, связанной с терапией ритуксимабом, у больных с ревматологическими заболеваниями, неходжкинскими лимфомами и ИТП [55].

Таким образом, эффективность и безопасность применения ритуксимаба у пациентов с ИТП нуждаются в подтверждении данными хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

Достижение ответа на терапию у части пациентов с ИТП возможно при использовании во второй и более линии таких лекарственных препаратов как, азатиоприн, даназол, дапсон, циклоспорин А, циклофосфамид (таблица 1). Однако эффективность указанных препаратов

в среднем не превышает 30–35% [2–4,6]. Кроме того, ответ на терапию, как правило, неустойчивый, а лечение сопровождается развитием значительного количества НЯ, что ограничивает применение указанных препаратов у больных ИТП особенно при хронической форме заболевания [3]. На сегодняшний день лечение данными препаратами относится к экспериментальным и индивидуальным программам терапии [6].

Таким образом, методы лекарственной терапии ИТП во второй и более линиях не позволяют добиваться безрецидивного течения заболевания у большинства пациентов. Кроме того, неприятные НЯ, связанные с лечением, и высокая стоимость некоторых препаратов, делают их длительное применение невозможным [2].

По-прежнему актуальны вопросы поиска критериев выбора и обоснованности применения определенного метода терапии при неэффективности предшествующего лечения у конкретного пациента. Это предполагает разработку алгоритма лечения ИТП на отдельных этапах, в основе которого должен быть заложен принцип научно обоснованного выбора.

Считается, что в развитии ИТП задействованы все звенья иммунного ответа, как гуморального, так и клеточного, но кроме того имеет место нарушение мегакарио- и тромбоцитопоэза. Используемые методы терапии ИТП с разных сторон воздействуют на формирование патологического иммунного ответа на собственные мегакариоциты (МК) и тромбоциты, и направлены как на снижение синтеза антитромбоцитарных антител, так и на замедление и блокирование элиминации макрофагами «сенсibilизированных» антитромбоцитарными антителами тромбоцитов [1, 2, 4, 5, 7, 13].

У пациентов с ИТП тромбоциты связаны с антителами, представленными главным образом иммуноглобулинами класса G (IgG), которые распознают гликопротеины на поверхности мембраны тромбоцитов: гликопротеин gpIIb/IIIa и gpIb/IX. Реже встречаются антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов. Иногда при ИТП выявляются антитромбоцитарные антитела множественной специфичности [32, 56–59]. Распознаваемые аутоантителами поверхностные антигены gpIIb/

IIIa и gpIb/IX представлены не только на тромбоцитах, но и на МК, что приводит к нарушению созревания и отшнуровки тромбоцитов [60].

Главным анатомическим резервуаром В-лимфоцитов, продуцирующих антитромбоцитарные антитела, является селезенка. В течение многих лет именно продукция В-лимфоцитами и плазматическими клетками анти-gpIIb/IIIa антител, которые связывают тромбоциты и МК, вызывая их разрушение, считалась единственным патофизиологическим механизмом развития ИТП. Однако в последние годы различными авторами было показано, что немаловажную роль в патогенезе ИТП играет патология Т-клеточного звена иммунитета. Для выработки антител против нормальных антигенов тромбоцитов В-лимфоцитам необходимо присутствие специфических CD4+ Т-клеток, которые делятся на Т-хелперные (Th) клетки и регуляторные Т-клетки (Treg) [9, 10, 61–64].

Основная функция Treg заключается в профилактике аутоиммунных заболеваний. Подавление иммунного ответа обеспечивается механизмом, основанным на трехстороннем взаимодействии между Treg, Th клетками и антигенпредставляющими клетками (APC) (см. Рисунок 1). В дополнение к этому, необходимо отметить, что S. Andre с соавторами в 2009 году опубликовали данные о способности Treg самостоятельно подавлять также и В-клетки [11]. Эти многоклеточные иммунодепрессивные активности приводят к тому, что Treg предотвращают появление аутоиммунных заболеваний, таких как первичная ИТП. Кроме того, у больных ИТП отмечается увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием на тромбоциты и МК, и CD3+ Т-лимфоцитов, участвующих в клеточно-опосредованной цитотоксичности посредством секреции определенных цитокинов индуцирующих апоптоз МК. Поэтому патогенез ИТП не только приводит к разрушению тромбоцитов, но также к дефекту мегакариоцитопоэза [64,65].

Рис. 2 демонстрирует все перечисленные выше механизмы клеточного патогенеза, характерные для ИТП [65].

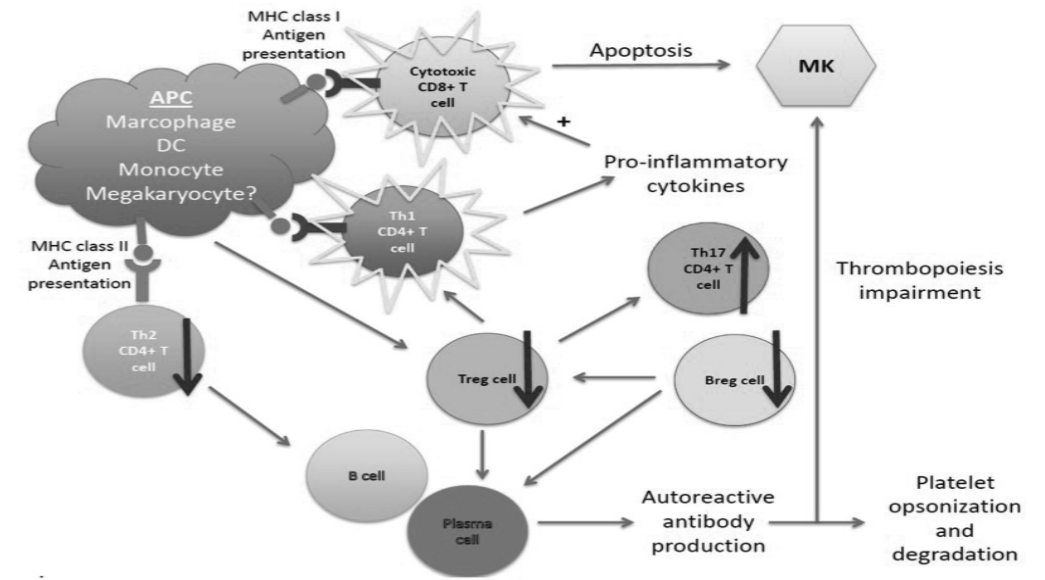


Рис. 2. Механизмы клеточного патогенеза развития ИТП.

Терапевтические механизмы методов лечения ИТП представлены на рисунке 3 [65]. Действие препаратов первой линии терапии (КС отдельно или в сочетании с ВВИГ или анти-D) направлено на уменьшение разрушения тромбоцитов и восстановление нормального иммунного ответа посредством уменьшения взаимодействия антигена тромбоцитов с антигенпредставляющими клетками (APC). Препараты также действуют на В-клетки и плазматические клетки, уменьшая таким образом производство аутоантител, а также нормализуя нарушенные функции Treg.

Терапия второй линии включает СЭ и иммуносупрессивные препараты, такие как ри-

туксимаб, который непосредственно нацелен на В-лимфоциты. Оба метода также увеличивают количество Treg, что приводит к нормализации иммунного ответа.

Агонисты ТПО-рецептора, которые стимулируют продукцию тромбоцитов и МК, являются препаратами выбора для лечения во второй и более линиях терапии и используются для пациентов, которые не отвечают на другие виды лечения. Указанные препараты непосредственно взаимодействуют с МК, стимулируя выработку тромбоцитов, а также оказывают косвенное иммуномодулирующее действие на Treg.

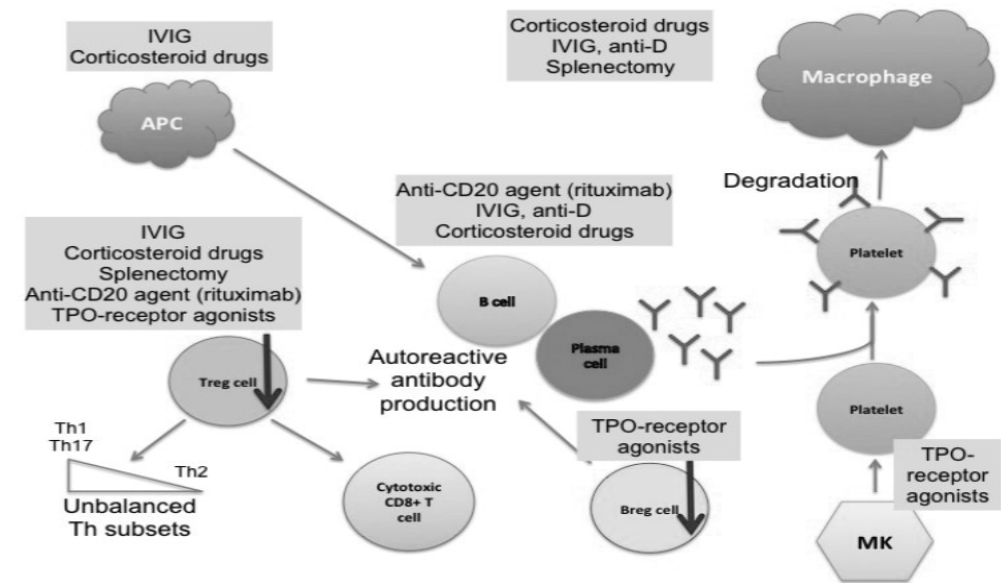


Рис. 3. Терапевтические механизмы методов лечения ИТП.

В случае развития рефрактерного течения ИТП для обеспечения восстановления физиологического количества тромбоцитов у части пациентов требуется объединение нескольких терапевтических подходов [65].

Таким образом, с учетом клинической гетерогенности ИТП, а также участия нескольких механизмов в развитии заболевания, только комплексный подход к изучению особенностей течения заболевания и возможного ответа на проводимую терапию может помочь улучшить понимание особенностей ИТП и предоставить теоретическую основу для дальнейшего изучения эффективности различных методов лечения.

Не менее актуальным является поиск возможной связи особенностей иммунного ответа и развития рефрактерных или рецидивирующих форм ИТП, представляющих наибольшие сложности при выборе метода лечения.

В последние годы для указанной категории пациентов успешно применяются аТПО-р, действие которых основано на механизме стимуляции мегакариоцитопоэза посредством воздействия на рецепторы тромбопоэтина (ТПО) [2,7,8,13,66].

Разнообразие и многочисленность рецепторов клеток мегакариоцитарного ряда предполагает наличие широкого спектра регуляторов мегакариоцито- и тромбоцитопоэза. Тромбопоэтин или c-mpl-лиганд (мегакариоцитарный фактор роста и дифференцировки — MGFDF) является основным цитокином, обладающим специфичным действием в отношении мегакариоцитарной линии, начиная с ранних предшественников мегакариоцитопоэза [66–68]. Ключевым механизмом созревания МК и продукции тромбоцитов является взаимодействие ТПО с рецептором mpl. В рецепторе выделяют цитоплазматический, трансмембранный и внеклеточный домены (рис. 4) [67,68].

вать продукцию тромбоцитов, посредством стимуляции рецептора ТПО. В результате появились агонисты рецепторов ТПО (аТПО-р), способные имитировать биологический эффект ТПО [70]. Препараты этой группы структурно отличаются от нативного ТПО, однако они способны связывать и активировать рецептор подобно эндогенному ТПО.

Применение аТПО-р первого поколения в виде рекомбинантных человеческих тромбопоэтинов и пегилированного рекомбинантного человеческого мегакариоцитарного фактора роста peg-rHuMGDF вызывало повышение числа тромбоцитов у здоровых добровольцев и у пациентов, получавших стандартную миелосупрессивную химиотерапию [71, 72]. Однако в дальнейшем была отмечена способность указанных препаратов стимулировать выработку аутоантител, активных в отношении не только эндогенного ТПО, но и самого MDGF, что приводило к усугублению тромбоцитопении [8, 71, 73]. В связи с этим дальнейшие исследования аТПО-р были на время прекращены. Позднее были успешно разработаны стимуляторы рецептора ТПО в виде рекомбинантного белка, пептидного тела (AMG351 — ромиплостим) [74] и низкомолекулярного синтетического небелкового агониста рецептора ТПО (элтромбопаг, SB-497115) [75]. Препараты демонстрировали эффективную стимуляцию рецептора при отсутствии риска образования антител, перекрестно реагирующих с ТПО [67,74–77].

Таким образом, аТПО-р второго поколения характеризовались отсутствием иммуногенности и явились новым терапевтическим классом препаратов для лечения ИТП [73,75,77,78].

Полученные результаты оказались ключевыми для регистрации аТПО-р в США, Канаде, Европе и Австралии. В 2010 г. препараты были зарегистрированы в России: ромиплостим для подкожного введения и элтромбопаг для приема внутрь.

Оба препарата являются агонистами рецептора ТПО и различаются по региону взаимодействия с рецептором — ромиплостим связывается с внеклеточным доменом, элтромбопаг — с трансмембранной частью рецептора (рис. 4).

Ромиплостим назначается в дозе от 1 до 10 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. Начальная доза составляет 1 мкг/кг, она увеличивается ежедневно на 1 мкг/кг до достижения количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Число тромбоцитов следует оценивать еженедельно до достижения стабильного показателя $>50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4

недель без коррекции дозы препарата. Максимально допустимая доза ромиплостима составляет 10 мкг/кг [74,79].

Элтромбопаг применяется однократно внутрь в дозе 50 мг в сутки ежедневно. Доза может быть увеличена до максимально допустимой 75 мг/сутки или снижена до 25 мг/сутки в зависимости от достигнутого ответа [80–83].

Агонисты ТПО рецептора рекомендованы для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов после СЭ при неэффективности или резистентности к другим видам лечения (КС, ВВИГ), а также в качестве терапии второй линии у пациентов с сохраненной селезенкой при противопоказаниях к СЭ. Препараты назначаются с целью уменьшения риска кровотечений [2, 4, 6, 79, 83].

Необходимо также отметить, что на сегодняшний день расширены показания для применения элтромбопага. Препарат одобрен при лечении тромбоцитопении у больных хроническим вирусным гепатитом С для обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон. Также элтромбопаг показан для лечения цитопении у пациентов с тяжелой апластической анемией, у которых не был достигнут эффект на иммуносупрессивной терапии [83].

Начиная с 2004 г. проводились многочисленные рандомизированные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности аТПО-р при ИТП, изучению длительности лечения и способности поддерживать уровень тромбоцитов, в случае неэффективности предшествующей терапии [72, 74, 84–93].

Логическим продолжением описанных выше ранних исследований по применению аТПО-р стали плацебо-контролируемые исследования краткосрочного лечения, продемонстрировавшие их высокую эффективность в отношении повышения числа тромбоцитов у большинства пациентов, устойчивых к стандартным методам лечения ИТП. Препараты оказались эффективными вне зависимости от исходного уровня тромбоцитов, предшествовавшей терапии и статуса СЭ, что было показано как для ромиплостима [72, 74, 84–87], так и для элтромбопага [80–82, 91]. Стойкого тромбоцитарного ответа достигают 85% больных при применении ромиплостима и до 60% пациентов при применении элтромбопага. Оба препарата могут быть эффективными как в качестве терапии 2-й линии при противопоказаниях к спленэктомии, так и в 3-й и более линиях после неудачи спленэктомии [87, 91].

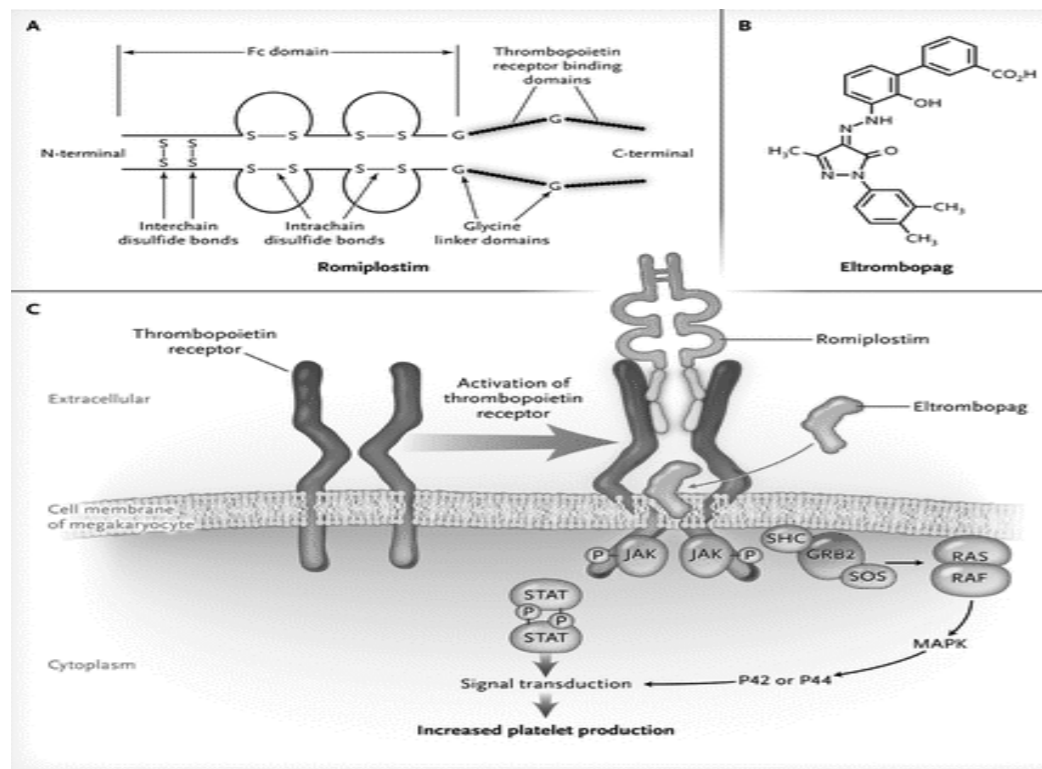


Рис 4. Структура ромиплостима и элтромбопага. Механизмы взаимодействия с рецептором тромбопоэтина.

Взаимодействие ТПО с рецептором приводит к запуску сигнального каскада активации семейства янус-киназ (Jak) и передачу сигнала в МК посредством эффекторов stat и MAPK, что приводит к экспрессии генов, увеличивающих выживаемость клеток, предотвращающих апоптоз, ускоряющих рост клеток-предшественников. Синергизм этих процессов приводит к пролиферации и дифференцировке МК и увеличению вы-

работки тромбоцитов (рис. 4).

Отсутствие компенсаторного увеличения уровня ТПО в ответ на выраженную иммуноопосредованную тромбоцитопению — один из принципиальных патофизиологических механизмов развития ИТП [8,32,66,69].

Понимание роли нарушенной продукции тромбоцитов в патогенезе ИТП явилось поводом для разработки агентов, способных стимулиро-

Применение аТПО-р способствовало снижению частоты серьезных кровотечений и уменьшению потребности в неотложных мероприятиях. Другой отличительной чертой стал приемлемый профиль безопасности и отсутствие нарастания количества НЯ по мере увеличения длительности терапии [81,82,88,92,94]. Кроме того, на фоне терапии аТПО-р некоторым пациентам удавалось прекратить другое лечение ИТП (например, длительную терапию КС) [87].

Несомненный практический интерес представляют результаты сравнительных исследований эффективности аТПО-р с другими вариантами терапии ИТП. Так, в частности, в исследовании Wasser J. была продемонстрирована большая эффективность ромиплостима по сравнению с ритуксимабом у несplenэктомированных больных с хронической ИТП во 2-й линии терапии [95].

Целью любого нового лечебного подхода у пациентов с ИТП являются безопасность терапии и устойчивость тромбоцитарного ответа при длительном применении. Именно на изучение долгосрочной эффективности и безопасности длительной непрерывной терапии направлены в последние годы исследования аТПО-р, включая вероятность развития таких НЯ, как отложение ретикулиновых и коллагеновых волокон в костном мозге [96–99] и тромботические осложнения [87, 90–92, 100].

Также значительный интерес представляют опубликованные в последние годы сообщения о возможности длительного поддержания стойкого тромбоцитарного ответа (ремиссии) у части больных резистентной ИТП после прекращения лечения с использованием аТПО-р. Известно, что после остановки терапии число тромбоцитов обычно снижается до исходного значения через 2–3 недели [89]. Однако в некоторых случаях количество тромбоцитов может сохраняться на достаточном для поддержания гемостаза уровне после прекращения терапии аТПО-р в отсутствие другого лечения ИТП [101–106].

Последние годы тенденция направления клинических исследований по изучению эффективности аТПО-р ориентирована также и в сторону рассмотрения возможностей более раннего назначения препаратов. Так, в исследовании Newland A., опубликованном в 2016 г., впервые была проведена оценка частоты достижения ремиссий при проведении терапии ромиплостимом у пациентов на ранних стадиях ИТП (≤6 месяцев от установления диагноза). Тромбоцитарный ответ был получен у 93% пациен-

тов. Развитие ремиссии было отмечено у 32% больных, получавших ромиплостим в течение ≤12 месяцев. Исходя из этого, досрочная отмена ромиплостима может быть возможна для пациентов, страдающих не только хронической ИТП, как это было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, но и персистирующей стадией заболевания. Кроме того, было показано, что с развитием ремиссии ассоциировалось более высокое среднее количество тромбоцитов в течение первых 2 месяцев терапии, в то время как у пациентов, не достигших ремиссии, отмечалось меньшее среднее значение показателя в данный период [107].

Заключение. Несмотря на то, что основные принципы патофизиологии развития ИТП известны давно, важные открытия продолжают происходить и в наши дни. Агонисты рецептора ТПО, показавшие в ходе проведенных исследований эффективность и безопасность, и стремительно вошедшие в обычную клинической практики, безусловно явились открытием последнего десятилетия.

Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов как в выборе метода терапии ИТП, так и изучении клинической и биологической гетерогенности пациентов. При анализе зарубежных и отечественных публикаций прослеживается гетерогенная картина по результатам терапии ИТП в целом, и по данным использования аТПО-р в частности [7, 13, 108–115].

Несмотря на существующие клинические рекомендации, по-прежнему имеется недостаточное количество результатов сравнительных исследований, в которых оценивались бы различные методы лечения. Кроме этого, ограниченное число рандомизированных клинических исследований некоторых методов лечения и несовпадение критериев оценки ответов на терапию, используемых в исследованиях, затрудняет прямое сопоставление отдельных вариантов и выбор метода терапии ИТП.

Малоизученными остаются такие противоположные группы больных ИТП, как рефрактерные к проводимой терапии, так и сохраняющие длительный устойчивый ответ (ремиссию) после отмены лечения. Таким образом, все более очевидной становится необходимость проведения дополнительных исследований для определения потенциальных прогностических биологических маркеров особенностей течения заболевания и ответа на определенный вид терапии у различных групп больных ИТП, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386–2393.
- Provan D., Stasi R., Newland A. C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168–186.
- Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79:504–522.
- Масчан А. А., Румянцев А. Г., Ковалева Л. Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010;3:36–45.
- Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–4207.
- Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(1):44–56.
- Ковалева Л. Г., Сафонова Т. И., Пустовая Е. И. и др. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2011;4:60–65.
- Kuter D. J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014;165(2):248–258.
- Olsson B., Andersson P. O., Jernås M. et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1123–1124.
- Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol* 2009;70(4):326–336.
- Andre S., Tough D. F., Lacroix-Desmazes S. et al. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmunity. *Am J Pathol* 2009;174(5):1575–1587.
- McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004; 104:956–960.
- Лисуков И. А., Масчан А. А., Шамардина А. В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология*. 2013;2:61–69.
- Cohen Y. C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O. et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1630–1638.
- Fogarty P. F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Dec;23(6):1213–1221.
- Rodeghiero F., Besalduch J., Michel M. et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia — a European perspective. *Eur J Haematol*. 2010; 84:160–168.
- Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl*. 2008 Feb;(69):3–8.
- Michel M., Rauzy O. B., Thoraval F. R. et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol*. 2011 Dec;86(12):980–984.
- Arnold D. M., Dentali F., Crowther M. A. et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25–33.
- Labarque V., Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr*. 2014 Feb;173(2):163–172.
- Neylon A. J., Saunders P. W., Howard M. R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003; 122:966–974.
- Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94:909–913.
- Schoonen W. M., Kucera G., Coalson J. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009; 145:235–244.
- Melikyan A. L., Pustovaya E. I., Volodicheva E. M. et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults in One Region of Russia. *Blood*. 2016;128(22): abstract 4941;11.841.
- Portielje J. E., Westendorp R. G., Kluin-Nelemans H. C. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549–2554.
- Newland A. C., Treleaven J. G., Minchinton R. M. et al. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983;1:84–87.

27. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:1317–1327.
28. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang.* 1985;49 Suppl 1:44–50.
29. Godeau B., Lesage S., Divine M. et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood.* 1993 Sep 1;82(5):1415–1421.
30. Cuker A., Prak E. T., Cines D. B. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jun;41(4):395–404.
31. George J. N., Woolf S. H., Raskob G. E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996 Jul 1;88(1):3–40.
32. Stasi R., Evangelista M. L., Stipa E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):4–13.
33. Stasi R., Brunetti M., Pagano A. et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2000 Dec;26(6):582–586.
34. Mazzucconi M. G., Fazi P., Bernasconi S. et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1401–1407.
35. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016 Oct;3(10):e489–e496.
36. Yoshida Y. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology. *Ann Hematol.* 2008;87:877–879.
37. Ghanima W., Godeau B., Cines D. B. et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012 Aug 2;120(5):960–969.
38. Kojouri K., Vesely S. K., Terrell D. R. et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2623–2634.
39. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005 Jan;90(1):72–77.
40. Schwartz J., Leber M. D., Gillis S. et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2003 Feb;72(2):94–98.
41. Najean Y., Rain J. D., Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol.* 1997 Jun;97(3):547–550.
42. Johansson E., Engervall P., Landgren O. et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2006;77:61–66.
43. Keidar A., Sagi B., Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:116–119.
44. Naouri A., Feghali B., Chabal J. et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases. *Acta Haematol.* 1993;89:200–203.
45. Stanford E., Print F., Falconer M. et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin.* 2009 Feb;5(2):85–91.
46. Stasi R., Stipa E., Masi M. et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995 May;98(5):436–442.
47. Pamuk G. E., Pamuk O. N., Başlar Z. et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol.* 2002 Aug;81(8):436–440.
48. Cooper N., Evangelista M. L., Amadori S. et al. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol.* 2007 Nov;14(6):642–646.
49. Zaja F., Battista M. L., Pirrotta M. T. et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2008 Jun;93(6):930–933.
50. Godeau B., Porcher R., Fain O., et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112(4):999–1004.
51. Arnold D. M., Heddle N. M., Carruthers J. et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012 Feb 9;119(6):1356–1362.
52. Patel V. L., Mahevas M., Lee S. Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989–5995.

53. Cooper N., Stasi R., Cunningham Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125(2): 232–239.
54. Ghanima W., Elstrom R., Bussel J. B. The combination of three dexamethasone cycles and rituximab yields high response rate in previously treated immune thrombocytopenia (ITP) [abstract]. *Haematologica* 2011;96:95. Abstract 231.
55. Carson K. R., Evens A. M., Richey E. A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009 May 14;113(20):4834–4840.
56. Provan D., Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. *Br J Haematol.* 2002; 118:933–944.
57. Hamidpour M., Behrendt M., Griffiths B. et al. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. *Eur J Haematol* 2006;76(4):331–338.
58. Минеева Н. В., Коробинец И. И., Блинов М. Н. и др. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология.* 2013;3:60–68.
59. Зотиков Е. А., Бабаева А. Г., Головкина Л. Л. Тромбоциты и антитромбоцитарные антитела. М: Монолит, 2003. 128 с.
60. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000 Jul;37(3):239–248.
61. Kuwana M., Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005;81(2):106–112.
62. Ji X., Zhang L., Peng J. et al. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol.* 2014 Oct 2;7:72.
63. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. *Медицинская Иммунология.* 2005;7(4):347–354.
64. Li S., Wang L., Zhao C. et al. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007 Nov;139(4):605–611.
65. Zufferey A., Kapur R., Semple J. W. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017 Feb; 6(2): 16.
66. Abadi U., Yarchovsky-Dolberg O., Ellis M. H. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015 Jul;21(5):397–404.
67. Imbach P., Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):734–741.
68. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г. и др. Тромбоцитопоз. М: Медицина, 2007. 269 с.
69. Makar R. S., Zhukov O. S., Sahud M. A. et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol.* 2013 Dec;88(12):1041–1044.
70. Nurden A. T., Viillard J. F., Nurden P. et al. New generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 2009;373(9674):1562–1569.
71. Li J., Yang C., Xia Y. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98:3241–3248.
72. Wang B., Nichol J. L., Sullivan J. T. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Dec;76(6):628–638.
73. Kuter D. J. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007 Jun 1;109(11):4607–4616.
74. Bussel J. B., Kuter D. J., George J. N. et al. AMG 531, a thrombopoietin stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1672–1681.
75. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost.* 1995; 74:521–525.
76. Stasi R., Evangelista M. L., Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Drugs.* 2008;68(7):901–912.
77. Erickson-Miller C. L., Delorme E., Tian S. S. et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009 Feb;27(2):424–430.
78. Erickson-Miller C. L., Delorme E., Tian S. S., et al. Discovery and characterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Exp Hematol.* 2005 Jan;33(1):85–93.
79. Инструкция по медицинскому применению препарата Энплейт (Nplate) ЛСР- 007739/09.
80. Jenkins J. M., Williams D., Deng Y. et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood.* 2007 Jun 1;109(11):4739–4741.

81. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641–648.
82. Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд ЛСР- 010032/09–030317.
83. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptibody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2007 Dec;47(12):1489–1497.
84. Newland A., Caulier M. T., Kappers-Klunne M. et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 Nov;135(4):547–553.
85. Shirasugi Y., Ando K., Hashino S. et al. A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2009 Sep;90(2):157–165.
86. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395–403.
87. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889–1899.
88. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009 Mar 5;113(10):2161–2171.
89. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411–423.
90. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2237–2247.
91. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393–402.
92. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537–545.
93. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y. et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013 Feb;160(4):538–546.
94. Pullarkat V.A., Gernsheimer T.B., Wasser J.S. et al. Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531). *Am J Hematol*. 2009 Aug;84(8):538–540.
95. Wasser J., Boccia R., Lyons R.M. Use of rituximab in a study comparing the thrombopoietin mimetic romiplostim with standard of care (SOC) in a patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011;118(21):3282.
96. Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D. et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2016 Jun;95(7):1077–1087.
97. Brynes R.K., Orazi A., Theodore D. et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):598–601.
98. Boiocchi L., Orazi A., Ghanima W. et al. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticulin fibrosis but no other stromal abnormalities. *Mod Pathol*. 2012 Jan;25(1):65–74.
99. Ghanima W., Geyer J.T., Lee C.S. et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica*. 2014 May;99(5):937–944.
100. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M. et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1372–1382.
101. Bussel J.B., Rodeghiero F., Lyons R. et al. Sustained hemostatic platelet counts in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118(21): Abstract 3281.
102. Carpendo M., Cantoni S., Coccini V. et al. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol Rep*. 2015;7(1):5673.
103. Mahevas M., Fain O., Ebbo M. et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Hematol*. 2014;165(6):865–869.

104. Červinek L., Mayer J., Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol*. 2015 Jul;102(1):7–11.
105. Bussel J.B., Wang X., Lopez A. et al. Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2016 May;21(4):257–262.
106. González-López T.J., Pascual C., Álvarez-Román M.T. et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):e40–e43.
107. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M. et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016 Dec;101(12):e476–e478.
108. Newland A., Godeau B., Priego V. et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):262–273.
109. Khellaf M., Michel M., Quittet P. et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011;118:4338–4345.
110. Птушкин В.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р. и др. Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией: обзор литературы и клинические наблюдения. *Онкогематология*. 2011;1:56–63.
111. Зотова И.И., Абдулкадыров К.М. Опыт применения ромиплостима при хронической иммунной тромбоцитопении, резистентной к предшествующей терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(3):48–49.
112. Kuter D.J., Macahiling C., Grotzinger K.M. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015;101:255–263.
113. Zotova I., Gritsaev S., Shilova E. et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of primary ITP: experience of application in clinical practice one medical center. *Haematologica*. 2016; 101(s1): Abstract 2091.
114. Mazza P., Minoia C., Melpignano A. et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(2):239–244.
115. González-López T.J., Álvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016 Sep;97(3):297–302.
116. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. *Клиническая онкогематология*. 2017;1:93–100.

