

ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX №4 2024

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

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX № 4 2024

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

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

Санкт-Петербург
2024

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент
Е. Р. Шилова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)
Ответственный секретарь — доктор медицинских наук
Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
E-mail: bloodscience@mail.ru
Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.
Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *М.В. Келер*
Компьютерная верстка *М.В. Келер*

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

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

Подписано в печать 14.10.2024 г. Дата выхода 14.10.2024 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ 188.

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

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

18 +

© Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Бессмельцев С.С.</i> СЕЛИНЕКСОР У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<i>Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А.</i> СЕКРЕЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СИНТЕЗ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АНЕМИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	27
---	----

<i>Касьянов А.Д., С.С. Бессмельцев С.С., Левин А.Д.</i> РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ	33
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Богданов А.Н., Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.</i> ТЯЖЕЛАЯ АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID 19: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ	40
---	----

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

<i>Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Кустова Д.В., Барам Д.В.</i> СИСТЕМНЫЕ МАСТОЦИТОЗЫ – УЖЕ НЕРЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЛЕКЦИЯ)	44
--	----

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

<i>Bessmeltsev S.S.</i> SELINEXOR IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA	7
---	---

ORIGINAL ARTICLES

<i>Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Rukavitsyn O.A.</i> SECRETION OF INTERLEUKIN-6 AND ITS EFFECT ON ERYTHROPOIETIN SYNTHESIS IN VARIOUS TYPES OF ANEMIA IN HIV-INFECTED PATIENTS	27
--	----

<i>Kasyanov A.D., Bessmeltsev S.S., Levin A.D.</i> DEVELOPMENT OF A METHODOICAL APPROACH TO THE EVALUATION OF THE QUALITY AND SAFETY OF PLATELETS BY THE METHOD OF DYNAMIC LIGHT SCATTERING	33
---	----

CASE STUDY

<i>Bogdanov A.N., Bedrina N.S., Kustovsky N.V.</i> SEVERE AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA IN COVID 19 INFECTION: A CASE REPORT.....	40
---	----

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

<i>Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Kustova D.V., Baram D.V.</i> SYSTEMIC MASTOCYTOSIS IS ALREADY A COMMON DISEASE IN HEMATOLOGICAL PRACTICE	44
---	----

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ»!

В этом году журналу «Вестник гематологии» исполнилось 20 лет. 28 мая 2004 года наш журнал был зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

С 2004 по 2016 г. главным редактором журнала был Кудрат Мугутдинович Абдулкадыров – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, блестящий ученый, клиницист. С 2016 по настоящее время главным редактором журнала «Вестник гематологии» является Станислав Семенович Бессмельцев – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор.

В состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала входят авторитетные российские и зарубежные ученые, имеющие большой научный и практический опыт работы, подготовки и воспитания медицинских кадров.

Сегодня мы подводим итоги работы за 20-летний период. За эти годы журнал «Вестник гематологии» прошел успешный путь развития и становления. Подготовлено и опубликовано 20 томов издания, каждый из них содержит 4 номера журнала. В каждом выпуске журнала вы сможете найти интересные статьи и полезные материалы лекций и обзоров, которые помогут практикующему врачу в его работе.

Начиная с первых номеров, в журнале публикуют результаты своих научных исследований врачи и учёные различных регионов и городов как Российской Федерации, так и ближнего и дальнего зарубежья.

За последние 10 лет в работе журнала приняли участие более 300 авторов статей (не считая тезисов) более чем из 100 научно-медицинских учреждений (117) городов России (С-Петербург, Москва, Новосибирск, Архангельск, Сыктывкар, Омск, Томск, Пенза, Екатеринбург, Красноярск, Владивосток, Усурийск, Находка, Чита, Кемерово, Киров, Самара, Уфа, Казань, Ростов, Краснодар, Армавир, Улан-Удэ (Республика Бурятия), Якутск (Саха), Махачкала (Дагестан) и зарубежных стран (Беларусь, Узбекистан, Казахстан, Азербайджан, Украина, Германия). Таким обра-

зом наш журнал получил признание и в России, и в зарубежных странах. С уверенностью можно сказать, что журнал «Вестник гематологии» приобретает международный формат.

Учреждения, которые представляли авторы публикаций, включают в себя республиканские и городские научно-практические центры, НИИ и медицинские университеты, центры крови и станции переливания крови, диагностические центры, больницы, диспансеры и поликлиники.

За 20 лет наш журнал, постоянно совершенствуя качество публикаций, проделал большой путь. Импакт-фактор журнала ежегодно повышается. Так, если в 2016 г. он был еще нулевым, то к 2022 г. 2-х летний импакт-фактор составил 0,419, а 5-летний – 0,486. Возрастает и число цитирований статей, опубликованных в нашем издании. Суммарное число цитирований статей журнала в РИНЦ в 2023 г. более 1500.

Такие успехи и показатели достигнуты благодаря высокопрофессиональному составу редакционной коллегии и редакционного совета журнала! Все члены редакционной коллегии/совета журнала – широко известные ученые как в России, так и за рубежом.

Миссия журнала – знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Уже 20 лет журнал несет благородную и важную миссию просвещения, содействуя развитию образования и науки как в России, так и за ее пределами.

Главной задачей научно-практического журнала «Вестник гематологии» с момента основания в 2004 году и до настоящего времени остается привлечение внимания наших читателей к наиболее актуальным и перспективным направлениям фундаментальной и клинической гематологии и онкогематологии. Важно отметить: редакция отбирает для печати наиболее интересные для читательской аудитории статьи. Хотел бы обратить ваше внимание на то, что все присланные работы рецензируются и могут быть отклонены рецензентами.

В номерах журнала были опубликованы статьи, посвященные актуальным проблемам канцерогенеза, разработке новых методов профилактики, скрининга, диагностики, лечения (лекарственного, клеточной терапии, лучевого) различных заболеваний системы крови.

Широкая тематика, освещаемая журналом:

- Теоретические основы гематологии
- Вопросы современной диагностики и лечения заболеваний системы крови
- Проблемы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Состояние системы кроветворения и осложнения терапии при гемобластозах и солидных опухолях
- Особенности иммунной системы при заболеваниях крови
- Система свертывания крови при гематологических заболеваниях и различных патологических состояниях
- Инфекционные осложнения и состояние микробиома при болезнях крови
- Современные возможности лабораторной диагностики при патологии кроветворной системы
- Организация медицинской помощи при болезнях крови
- Лекции по отдельным направлениям и нозологиям
- Материалы научно-практических конференций
- Клинические наблюдения

Несмотря на обилие периодической медицинской литературы, существует область, которая, на наш взгляд, освещается не слишком широко. Речь идет о конкретных клинических ситуациях, с которыми приходится сталкиваться врачу в своей повседневной работе. Поэтому в журнале «Вестник гематологии» публикуются интересные клинические наблюдения, поучительные случаи из практики.

Журнал с самого начала позиционировал себя как издание, в котором публикуются не только оригинальные статьи с результатами исследований, обзоры, случаи из практики, но и лекции ведущих ученых Российской Федерации, современные рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний, а также по использованию актуальных методов исследований. В последующие годы в журнале стали публиковаться статьи по организации здравоохранения, была введена рубрика «Гематология: вчера, сегодня, завтра», в которой публикуются общеобразовательные материалы, актуальные для начинающих врачей и студентов старших курсов медицинских университетов. То есть, в этой рубрике мы размещаем лекции по различным проблемам гематологии,

причем в историческом аспекте. По каждому заболеванию дается историческая справка, далее современное состояние проблемы, а далее – перспективы ее развития. В настоящее время в нашем издании представлены следующие рубрики: «Передовая статья», «Оригинальные статьи», «Обзоры», «Случай из практики», «В помощь практическому врачу», «Гематология: вчера, сегодня, завтра», «Материалы конференций».

Журнал «Вестник гематологии» представляет собой интерактивную площадку для обсуждения актуальных проблем, связанных с развитием современной науки. Издание всегда открыто для интеллектуальных дискуссий и обмена мнениями между авторами по широкому кругу научных вопросов.

Журнал адресован гематологам, трансфузиологам, врачам-лаборантам, терапевтам, хирургам, педиатрам, анестезиологам, реаниматологам, а также физиологам, патофизиологам, патологам, иммунологам, биологам и профессионалам смежных специальностей.

Подводя итоги 20-летней истории нашего журнала, хочется поблагодарить всех, кто в разные годы внес вклад в наши успехи, обеспечил высокое качество публикаций, развивал направления, которые сделали наш журнал современным, оригинальным и достойным высоких рейтингов. Рейтинг журнала и его признание растут. Часть авторов статей не ограничилась одной публикацией и представили более 2-х статей (78 авторов), в т.ч. у 5 авторов опубликовано 10 и более научных статей (С.С. Бессмельцев, С.В. Грицаев, Е.Р. Шилова, И.С. Мартынкевич, Н.Ю. Семенова)

Редакционная коллегия, редакционный совет журнала «Вестник гематологии» будут продолжать работу по совершенствованию содержания журнала, с тем чтобы сохранить и приумножить достигнутые успехи.

Наш журнал имеет открытый доступ, ориентированный на широкую аудиторию. На нашем сайте www.bloodscience.ru 24 часа в сутки доступны полнотекстовые версии всех статей из всех выпусков журнала в формате pdf (можно читать и скачивать без ограничений).

Журнал «Вестник гематологии» размещен на платформе публикаций Readera (Международная платформа публикаций) по адресу: readera.org/bulletin-of-hematology.

Кроме того, мы рады сообщить о запуске в этом году нового мобильного приложения «SciUp — Статьи. Журналы. Наука». Теперь наш журнал стало удобнее просматривать и читать на мобильных устройствах. Вестник гематологии будет всегда с вами в приложении SciUp, доступно в Google Play, AppGallery и RuStore.

Вы можете установить приложение с журналом, перейдя по ссылкам:

- Google Play <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.sciup>
- AppGallery <https://appgallery.huawei.com/#/app/C111407597>
- RuStore <https://www.rustore.ru/catalog/app/org.sciup>
- Журнал на SciUp <https://sciup.org/bulletin-of-hematology>

20-летняя история журнала позволяет говорить о нем как о подлинном достоянии российской медицины и национальной культуры.

Приглашаю всех коллег из регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья к активному сотрудничеству! Будем рады не только трудам для публикации, но и советам, критическим замечаниям и комментариям. Такая возможность

предоставляется как научным сотрудникам, преподавателям вузов, независимым исследователям докторантам, так и молодым исследователям – аспирантам и студентам.

Искренне надеюсь, что совместные усилия и энтузиазм редакционного коллектива и авторов будут способствовать притоку интересных статей, накоплению новых знаний о клинической и фундаментальной гематологии и ознаменуются дальнейшим повышением авторитета журнала «Вестник гематологии».

В канун нового 2025 года сердечно благодарю всех авторов, чей труд вносит весомый вклад в развитие журнала. Желаю всем авторам и читателям журнала творческих успехов в научных исследованиях и новых свершений!

С уважением

Главный редактор журнала «Вестник гематологии»

Заслуженный деятель науки РФ

Заслуженный деятель науки и образования РАЕ

Академик РАЕ

доктор медицинских наук

профессор С. С. БЕССМЕЛЬЦЕВ

Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»;
Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕЛИНЕКСОР У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Резюме. Выживаемость пациентов с множественной миеломой значительно улучшилась в последние годы благодаря внедрению различных классов новых препаратов, таких как ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие агенты и моноклональные антитела. Однако у подавляющего большинства больных множественной миеломой наблюдается рецидив с более агрессивным течением заболевания из-за приобретения дальнейших генетических изменений, которые могут вызывать устойчивость к текущим методам терапии. Лечение таких пациентов, часто с тройной (или даже более) рефрактерностью остается сложной задачей, и для преодоления этой устойчивости требуются альтернативные подходы. Недавно были разработаны и в настоящее время изучаются иммунотерапия новыми моноклональными, лекарственно-конъюгированными или биспецифическими антителами, а также использо-

вание химерных антигенных рецепторов Т-клеток. Однако неиммунологические терапевтические схемы на основе мелфлуфлена, венетоклакса или селинексора с новым механизмом действия также показали многообещающие результаты в условиях рецидивирующей/рефрактерной миеломы. Селинексор — первый в своем классе, пероральный, медленно обратимый, высокоспецифичный ингибитор экспортина-1 (XPO-1), который является важным ядерным экспортером для более чем 200 белков, включая многие белки-супрессоры опухолей. В настоящем обзоре мы сообщаем самые последние литературные данные относительно селинексора, уделяя особое внимание его эффективности и безопасности при множественной миеломе.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидив/рефрактерное заболевание, селинексор, эффективность, безопасность, выживаемость.

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology
Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

SELINEXOR IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Abstract. Although the survival rate of patients with multiple myeloma has significantly improved in the last years thanks to the introduction of various classes of new drugs, such as proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, and monoclonal antibodies, the vast majority of these subjects' relapse with a more aggressive disease due to the acquisition of further genetic alterations that may cause resistance to current salvage therapies. The treatment of these often "triple" (or even more) refractory patients remains challenging, and alternative approaches are required to overcome the onset of that resistance. Immunotherapies with novel monoclonal, drug-conjugated, or bispecific antibodies, as well as the use of chimeric antigen receptor T

cells, have been recently developed and are currently investigated. However, other non-immunologic therapeutic regimens based on melflufen, venetoclax, or selinexor, three molecules with new mechanisms of action, have also shown promising results in the setting of relapsed/refractory myeloma. Selinexor is a first-in-class, oral, slowly reversible, highly specific inhibitor of exportin-1 (XPO-1) which is an important nuclear exporter for more than 200 proteins, including many tumor-suppressor proteins. In this review, we report the latest literature data on selinexor, with a particular focus on its efficacy and safety in multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, relapsed/refractory disease, selinexor, efficacy, safety, survival

Введение. За последние 20 лет выживаемость пациентов с множественной миеломой (ММ) значительно улучшилась благодаря внедрению новых лекарственных препаратов. В частности, бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб (ингибиторы про-

теасом), талидомид, леналидомид и помалидомид (иммуномодулирующие агенты) произвели революцию в лечении ММ. Разработаны и активно изучаются иммунотерапевтические опции, включающие моноклональные, конъюгированные с лекарствен-

ными средствами или биспецифические антитела, все большее применение находит CAR-T клеточная терапия. Кроме того, ингибитор гистондеацетилазы панобиностат и пегилированный липосомальный доксорубин были одобрены в комбинации с бортезомибом, а пероральный ингибитор протеасом иксазомиб и моноклональное антитело против SLAMF7 элутузумаб были рекомендованы в комбинации с леналидомидом [1-7].

В настоящее время сочетание этих и других препаратов в виде триплетов является стандартной практикой, основанной на данных клинических исследований, показывающих, что триплеты могут вызывать глубокие и длительные ремиссии. Однако ни одна из этих лечебных опций не является излечивающей, практически у всех пациентов развивается рецидив заболевания либо резистентность к нескольким препаратам. Все большее число пациентов страдают тройной рефрактерностью, которая определяется как заболевание, резистентное к ингибиторам протеасом, иммуномодулирующим препаратам и моноклональным антителам. Большинство пациентов получают лечение пятью препаратами, которые наиболее часто используются в настоящее время (карфилзомиб, бортезомиб, леналидомид, помалидомид и даратумумаб). У пациентов, не восприимчивых к двум ингибиторам, двум иммуномодулирующим препаратам и анти-CD38 моноклональным антителам, устанавливается пента-рефрактерность. Общая выживаемость пациентов с миеломой, резистентной к этим классам лекарственных препаратов, невелика; при резистентности к даратумумабу медиана общей выживаемости колеблется от 1,7 до 3,0 месяцев [8, 9]. Наибольшее количество больных, не доживших до следующей линии терапии, – высокий риск, ослабленные и пожилые пациенты. Так, установлено, что к очередной линии терапии в целом теряется от 15 до 35% пациентов и до 50% пациентов пожилого возраста, а также пациентов, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК), пациентов,отягощенных сердечно-сосудистыми расстройствами, нарушениями легочного кровообращения и патологией почек [3]. Прогрессирование миеломы сопровождается сложными цитогенетическими и эпигенетическими изменениями, которые включают избыточную экспрессию онкобелков и мутацию или функциональную инактивацию белков-супрессоров опухоли [10]. В настоящее время у этих пациентов нет вариантов лечения с доказанной клинической пользой [11]. Все это требует разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения и оценки их эффективности [12, 13].

Между тем разработаны неиммунологические терапевтические схемы на основе мелфлуфлена, венетоклакса или селинекса с новыми механизмами действия, которые показали многообеща-

ющие результаты в условиях рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (РРММ). Эти препараты могут иметь возможное преимущество, заключающееся в избегании некоторых специфических побочных эффектов, связанных с иммунологическими подходами (например, синдрома высвобождения цитокинов, реакций, связанных с инфузией, осложнений со стороны центральной нервной системы или необычных инфекций), что позволяет оценивать их как возможные альтернативные варианты или, что еще лучше, как партнеров для новых комбинаций.

Цель настоящей работы. Обзор основных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения селинекса, преимущественно в комбинированных схемах терапии, при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы (РРММ).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные применению селинекса в комбинации с десаметазоном, ингибиторами протеасомы, иммуномодулирующими агентами и моноклональными антителами. Для изучения отобраны 55 работ, опубликованных в преобладающем большинстве в течение последние 10 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники.

Результаты. Система ядерного экспорта является привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии. Из восьми известных белков млекопитающих, которые опосредуют перенос макромолекул из ядра в цитоплазму, экспортин-1 (XPO1, также известный как CRM1) является единственным, который способствует транспорту белков-супрессоров опухолей (TSPs, например, p53, IκB and FOXO3a), глюкокортикоидных рецепторов и РНК-мессенджеров онкобелков (мРНК, например, c-Myc, Bcl-xL, MDM2 и cyclin D1) из ядра в цитоплазму [14, 15]. XPO1 с высокой плотностью экспрессируется на клетках больных ММ, что напрямую коррелирует со снижением их выживаемости и увеличением числа поражений костей скелета [16].

Селинексор, также известный как KPT-330, представляет собой пероральный низкомолекулярный препарат, избирательно ингибирующий ядерный экспорт (SINE – Selective Inhibition of Nuclear Transport). Причем следует отметить, что он является первым в своем классе, биодоступным при пероральном приеме, селективным ингибитором ядерного экспорта, который медленно обратимым ковалентным образом связывает и инактивирует экспортин-1 (XPO1), жизненно необходимый белок для экспорта более 200 белков-супрессоров опухоли из ядра. В доклинических исследованиях селинексор обратимо ингибировал ядерный экспорт белков-супрессоров опухолей, регуляторов роста и

мРНК онкогенных белков, блокируя XPO1. Ингибирование экспортина-1 с помощью селинекса приводит к накоплению белков-супрессоров опухолей в ядре, снижению некоторых онкопротеинов, таких как c-MYC, и cyclin D1, остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевых клеток, в том числе миеломных, но не нормальных клеток [17]. Повышенная экспрессия XPO1 в клетках миеломы, как и в большинстве раковых клеток, делает селинекс многообещающей таргетной терапией для пациентов с ММ [16]. Противоопухолевая активность селинекса не зависит от мутации p53 [14] и синергично увеличивается при сочетании с другими терапевтическими средствами [18]; сочетание с глюкокортикоидами также усиливает противомиеломную активность селинекса [19]. Более того, селинекс, ингибируя NF- κ B, снижает в микросреде цитокины, которые жизненно важны для выживания клеток ММ, такие как IL-6, IL-10 и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [14]. Установлено также, что он ослабляет действие рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B-лиганда (RANK-L), опосредующего дифференцировку остеокластов, что потенциально смягчает тяжесть поражения костей скелета [20]. Причем селинекс продемонстрировал *in vitro* проапоптотическую активность в клеточных линиях множественной миеломы и в образцах опухолей пациентов, а также в моделях мышинных ксенотрансплантатов.

В ходе исследования первой фазы селинекса сам по себе или в комбинации с низкими дозами дексаметазона проявил широкую активность при гематологических злокачественных новообразованиях [21]. Данные о применении селинекса у пациентов с множественной миеломой, включенных в исследование I фазы по изучению безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики различных доз, были представлены на ежегодной конференции ASH в декабре 2014 года. Селинекс в комбинации с низкими дозами дексаметазона (каждый из которых вводится дважды в неделю в дозе 45 мг/м² и 20 мг соответственно) у девяти пациентов, которым ранее проводилось интенсивное лечение и которые были рефрактерными к предшествующей терапии, продемонстрировал высокие показатели стойкого ответа, включая 67% общего ответа (частичный ответ или выше) и 89% клинического эффекта (минимальный ответ или выше). Медиана продолжительности ответа составила приблизительно 7 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами 1/2 степени тяжести были тошнота, утомляемость, анорексия и рвота.

В 2018 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования I фазы (NCT01607892), в котором оценивалась безопасность и эффективность различных дозировок перорального селинекса [22]. В исследование вошли тяжело предлеченные пациенты с РРММ и макро-

глобулинемией Вальденстрема. На этапе увеличения дозы 25 пациентам с тяжелой формой ММ (22 больных) или макроглобулинемией Вальденстрема (3 больных) назначали селинекс по 3-60 мг/м² (8 или 10 доз в течение 28-дневного цикла). В другой группе, состоящей из 59 пациентов с ММ, на этапе увеличения дозы селинекса давали по 45 или 60 мг/м² с 20 мг дексаметазона два раза в неделю 28-дневными циклами или селинекс в фиксированной дозе (40 или 60 мг) без кортикостероидов 21-дневными циклами.

Выяснилось, что наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями (НЯ) были тошнота (75%), утомляемость (70%), анорексия (64%), рвота (43%), потеря массы тела (32%) и диарея (32%), но в основном они были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее распространенными НЯ 3-й или 4-й степени тяжести были гематологические, в частности тромбоцитопения (45%). Комбинация селинекса+дексаметазон продемонстрировала снижение степени тяжести тошноты и незначительную потерю веса по сравнению с приемом только селинекса.

При назначении селинекса в монорежиме частота общего ответа (ЧОО) составила 4%, а клинический ответ – 21%. Напротив, добавление дексаметазона увеличило ЧОО, при этом в группе пациентов, принимавших селинекс в дозе 45 мг/м² плюс дексаметазон в дозе 20 мг два раза в неделю, ЧОО выросла до 50%, (в основном \geq частичный ответ). Кроме того, у 46% пациентов наблюдалось снижение уровня большинства маркеров ММ по сравнению с исходным уровнем [22]. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что селинекс в комбинации с дексаметазоном более эффективен в сравнении с монорежимом у больных ММ, получавших ранее интенсивную терапию, а рекомендуемая доза его равна 45 мг/м² (80 мг) плюс дексаметазон в дозе 20 мг, которые назначаются два раза в неделю.

Эффективность применения селинекса в сочетании с низкими дозами дексаметазона у пациентов с ММ была хорошо документирована в многоцентровом открытом исследовании фазы 2b STORM (NCT02336815), проходившем с мая 2015 по март 2018 г. в 60 центрах США и Европы. Больные, вошедшие в исследование, ранее получали леналидомид, помалидомид, бортезомиб, карфилзомиб и даратумумаб. Перед включением в исследование у них установлена рефрактерность к предшествующему лечению бортезомибом, карфилзомибом, леналидомидом и помалидомидом (четверная рефрактерность – quadro-рефрактерность: quad-refractory disease) или дополнительно к этому резистентность к терапии моноклональными антителами к CD38 [пента-рефрактерность (рефрактерность к пяти препаратам) - penta-refractory disease]. То есть в исследование были включены тяжело предле-

ченые больные с накопленной медикаментозной токсичностью, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированные сопутствующими заболеваниями.

Именно, основываясь на результатах клинического исследования STORM, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (US FDA) в июле 2019 г. одобрило применение селинекса в сочетании с дексаметазоном у пациентов с РРММ, которые получили не менее четырех предшествующих линий терапии и рефрактерных к не менее чем двум ингибиторам протеасомы (ИП), не менее чем двум иммуномодуляторам (IMiD) и анти-CD38 моноклональным антителам (пента-рефрактерность) [23]. Аналогичны рекомендации европейского медицинского агентства (EMA) – селинекс в комбинации с дексаметазоном показан взрослым пациентам с ММ, получившим минимум 4 предшествующих линии терапии, с прогрессированием заболевания и имеющим рефрактерное заболевание, включающее по крайней мере 2 ингибитора протеасомы, 2 иммуномодулятора и моноклональные антитела к CD38 [24].

В связи с этим, разберем результаты этого исследования более подробно.

Исследование STORM (Selinexor Treatment of Refractory Myeloma) состояло из двух частей: в 1 часть исследования были рекрутированы 79 больных ММ. Пациенты, вошедшие в исследование (Мe возраста – 63 года), ранее проходили лечение по крайней мере тремя противомиеломными препаратами, включая алкилирующие препараты, глюкокортикоиды, бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид и помалидомид [19]. Пациенты должны были иметь рефрактерность (определяемую как менее чем 25%-ный ответ на терапию или прогрессирование заболевания в ходе лечения или в течение 60 дней после завершения терапии) к последней линии терапии и быть рефрактерными к бортезомибу, карфилзомибу, леналидомиду и помалидомиду по отдельности или к их комбинации. Кроме того, была включена подгруппа пациентов с заболеванием, резистентным к моноклональным антителам против CD38 (даратумумаб – 15 больных, изатуксимаб – 10 больных).

Пациенты ранее получили 7 линий (Me: медиана) терапии (диапазон 3-17) и были резистентными к последней линии терапии. Все пациенты получали терапию глюкокортикоидами, 97% – алкилирующими агентами, 41% – антрациклинами и 77% больных находились в рецидиве после выполненной АутоТГСК. Из 79 больных, включенных в исследование, у 48 установлена квадро-, а у 31 – пента-рефрактерность. У трех пациентов была выявлена резистентность только к леналидомиду или помалидомиду, у шести пациентов – к карфилзомибу или бортезомибу и у четырех пациентов – к карфилзомибу или бортезомибу и леналидомиду или помалидомиду.

Основной целью исследования была оценка общей частоты ответа на лечение (ЧОО). Вторичными точками были продолжительность ответа, выживаемость, свободная от прогрессии (PFS), общая выживаемость (OS) и профиль безопасности.

Селинексор назначался перорально в дозе 80 мг два раза в неделю в дни 1, 3, 8, 10, 15 и 17 (шесть доз) каждого 28-дневного цикла, а дексаметазон перорально по 20 мг в день приема селинекса. Доза и режим приема были выбраны на основе данных исследования I фазы. После того, как первые 23 пациента начали лечение, было отмечено, что многие из них соответствовали клиническим и лабораторным критериям, позволяющим продолжить прием препарата до 4-й недель в 1-м цикле. Поэтому протокол был изменен таким образом, чтобы обеспечить непрерывный прием селинекса и дексаметазона два раза в неделю в дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24 каждого 28-дневного цикла (восемь доз). Для пациентов, по крайней мере со стабильным течением заболевания и хорошей переносимостью лечения, дозу селинекса увеличивали до 100 мг два раза в неделю. Все пациенты должны были получать 8 мг ондансетрона (или его эквивалента) перед первой дозой исследуемого препарата и два или три раза в день при необходимости. Пациентам также разрешалось назначать другие противорвотные средства, стимуляторы аппетита, гемопозитические факторы роста, агонисты рецепторов тромбопоэтина (элтромбопаг или ромиплостим) и добавки хлорида натрия по мере необходимости.

ЧОО составила 21% (95% доверительный интервал – CI: 13-31), в том числе у 5% пациентов достигнут очень хороший частичный ответ (охЧО) и у 15% частичный ответ (ЧО), еще у 13% пациентов зарегистрирован минимальный ответ (МО). Стабилизация наблюдалась у 35% пациентов, при этом медиана продолжительности стабильного течения заболевания составила 2,0 мес. (диапазон 0,9-7,6). Следует отметить, что ответная реакция на лечение была быстрой: 22 (85%) из 26 пациентов достигли \geq МО в течение первого цикла лечения. Медиана продолжительности ответа у пациентов с ЧО или выше составила 5 мес., при этом по крайней мере один ответ продолжался 8,4 мес. Обращала на себя внимание величина ЧОО у пациентов с квадро- и пента-рефрактерностью – 21% и 20%, то есть сходные значения. ЧОО у 17 пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска составила 35%, а среди 12 пациентов с делецией 17p был получен один охЧО и два ЧО (ЧОО= 25%).

Медиана беспрогрессивной и OS составили 2,3 и 9,3 мес. соответственно (рис. 1). Пациенты, достигшие ЧО или хотя бы МО, имели значительно лучшую общую выживаемость, чем пациенты со стабильным или прогрессирующим течением заболевания (медиана не достигнута vs 7,2 мес. соответственно; P = 0,01).

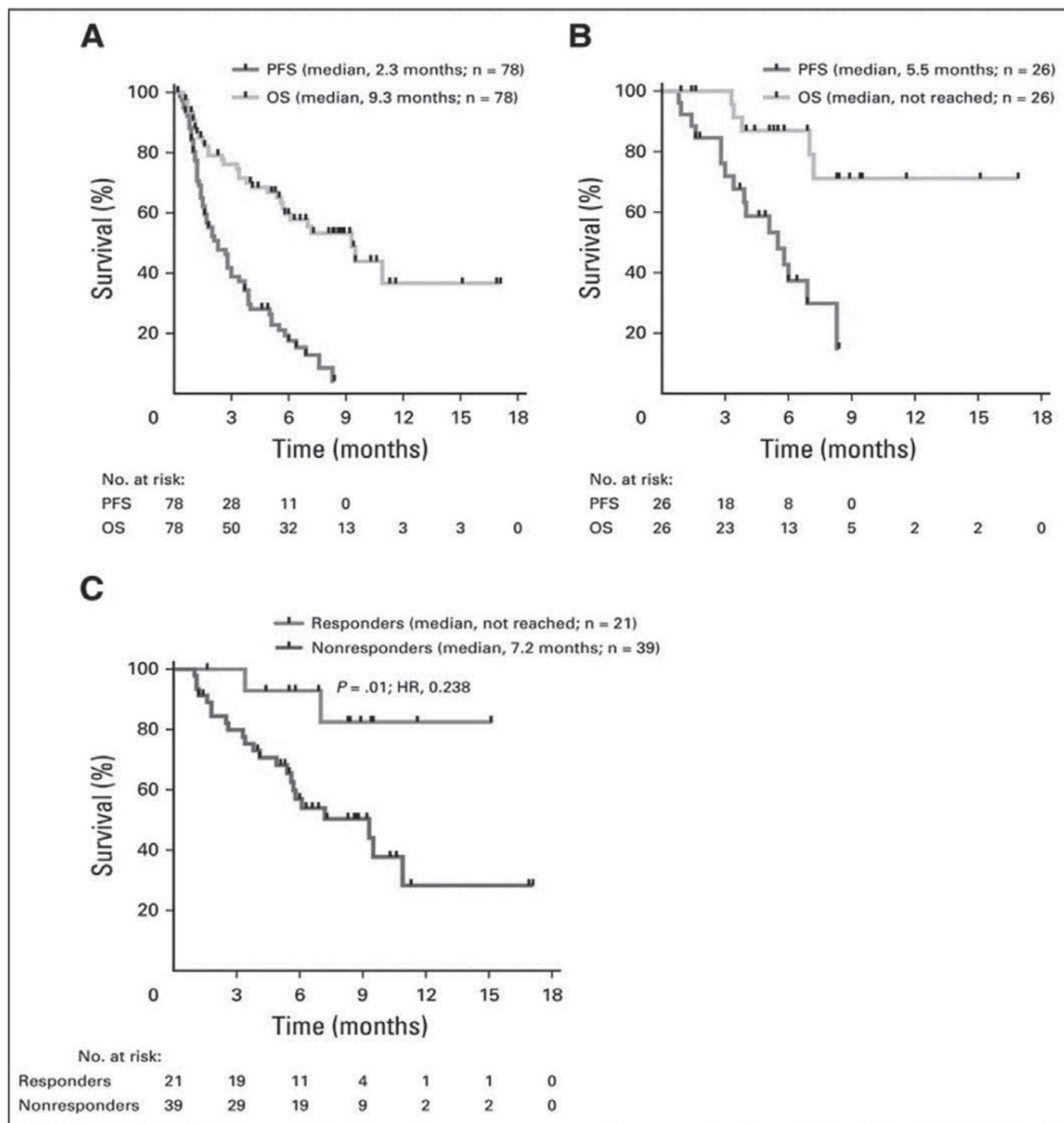


Рисунок 1. Анализ беспрогрессивной (PFS) и общей выживаемости (OS) для (A) всех больных и (B) больных, достигших хотя бы минимального ответа. (C) сравнительный анализ OS между пациентами с минимальным ответом или лучше и без него, которые были живы и поддавались оценке на предмет ответа через 1 месяц.

Примечание. PFS – беспрогрессивная выживаемость, OS – общая выживаемость, Responders – ответившие, Nonresponders – не ответившие

Установлено, что частыми негематологическими НЯ, связанными с лечением, были тошнота (73%), анорексия (49%), повышенная утомляемость (63%), рвота (44%) и диарея (43%), но, как и в исследовании I фазы, главным образом, они были представлены 1-й или 2-й степенью тяжести. Гораздо реже встречалась 3-й и 4-й степень тяжести: повышенная утомляемость (15%), тошнота (8%) и диарея (5%). Гипонатриемия 3-й степени отмечалась у 22% пациентов, но, как правило, протекала бессимптомно и была обратимой. Среди наиболее частых гематологических НЯ 3-й или 4-й степени были тромбоцитопения (59%), анемия (28%) и нейтропения (23%). Кровоточивость \geq 3-й степени наблюдалась лишь у двух пациентов (3%). Фебрильная нейтропения выявлена у одного пациента, а инфекция \geq 3 степени тяжести – у 14 пациентов. Не найдено значимых различий в токсических проявлениях у пациентов, получивших шесть или восемь доз селинекса за цикл лечения.

В связи с нежелательными явлениями 41 пациенту (52%) потребовались перерывы в приеме соответствующей дозы препарата, а снижение дозы произошло у 29 пациентов (37%). Лечение прервали 14 пациентов (18%). Обращало на себя внимание, что все же большему числу пациентов в группе, получавшей восемь доз селинекса, потребовалось снижение дозы или перерывы в 1-м цикле (71%), чем пациентам в группе, получавшей шесть доз (43%). Три пациента, у которых после первого цикла состояние по крайней мере стабилизировалось и не было побочных эффектов, ограничивающих дозу, получали увеличенную дозу селинекса до 100 мг два раза в неделю. Однако более высокая доза неизменно сопровождалась усилением побочных эффектов, и всем трем пациентам потребовалось прервать прием или уменьшить дозу.

Таким образом, данные исследования показывают, что комбинация селинекса с низкими дозами дексаметазона эффективна у пациентов с ММ, тяжело предлеченных, резистентных ко всем наиболее часто используемым терапевтическим средствам. В это проспективное исследование 2b фазы были включены пациенты с медианой предшествующих линий терапии 7, резистентные как к ингибиторам протеасом, так и к иммуномодуляторам, а также к алкилирующим препаратам и кортикостероидам. Относительно короткий период с момента постановки диагноза в сочетании с квадро- и пента-рефрактерным статусом позволяет предположить, что у этой популяции больных была особенно агрессивная миелома. Важным с практической точки зрения является то, что селинекс проявлял сходную активность независимо от предшествующего лечения (в том числе антителами к CD38) и цитогенетического риска. Ответная реакция на селинекс и низкие дозы дексаметазона была клинически значимой и ассоциировалась с улучшением общей

выживаемости по сравнению с историческим контролем.

Селинекс является первым противомиеломным препаратом, который продемонстрировал явную активность при пента-рефрактерной миеломе – группе пациентов с высокой неудовлетворенной потребностью в медицинской помощи. Хотя наблюдаемый общий уровень ответа в 21% не был статистически значимо выше, чем установленный в исследовании порог в 15%, этого доказательства эффективности достаточно для проведения дальнейших исследований. Оглядываясь назад, можно сказать, что пороговый уровень ответа в 10% был бы более подходящим. И, тем не менее, наблюдаемая частота ответа выгодно отличалась от более низкой частоты ответа на однократное применение дексаметазона или анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба в подгруппе пациентов с квадро-рефрактерной миеломой в исследовании 2 фазы [25]. Приведенные выше данные бесспорно свидетельствуют о том, что дуплет селинекс+дексаметазон становится новым методом лечения пациентов с рефрактерной миеломой.

Комбинация селинекса с дексаметазоном имеет патогенетическое обоснование и связана с более высокой частотой ответа по сравнению с монотерапией селинексом. Ингибируя XP01, селинекс усиливает удержание в ядрах и функциональную активацию важнейших белков-супрессоров опухолей и ограничивает трансляцию мРНК онкобелков, что приводит к апоптозу злокачественных клеток. Оправдалось предположение о том, что этот новый механизм действия будет основой для дополнения селинексом существующих методов лечения миеломы, а также других новообразований. Селинекс усиливает опосредованную глюкокортикоидами активацию глюкокортикоидного рецептора, что приводит к усилению опосредованной глюкокортикоидами транскрипции и индукции апоптоза в клетках миеломы, в том числе в клетках, ранее резистентных к глюкокортикоидам [26]. В исследовании I фазы, в котором участвовали пациенты с миеломой, получавшие интенсивное предварительное лечение, добавление дексаметазона увеличило частоту ответа на селинекс (в различных дозах) с 4% до 50% [22]. Эффективность однократного применения дексаметазона при миеломе, предварительно подвергнутой интенсивному лечебному воздействию, низкая; при однократном применении дексаметазона в трехкратно большей дозе (40 мг/сут в дни с 1 по 4, с 9 по 12 и с 17 по 20 дни 28-дневного цикла) у тяжело предлеченных больных ММ, не получавших помалидомид, частота ответа составила 10%, а в подгруппе пациентов, рефрактерных как к бортезомибу, так и к леналидомиду, только 6% [7]. Таким образом, маловероятно, что наблюдаемые в исследовании STORM ответные реакции являются результатом применения только

дексаметазона.

Профиль побочных эффектов схемы селинексор+дексаметазон включает тошноту, анорексию, повышенную утомляемость, тромбоцитопению, гипонатриемию и анемию. Эти побочные эффекты аналогичны тем, которые наблюдались при терапии селинексором у пациентов с другими гематологическими злокачественными новообразованиями, ранее подвергавшимися интенсивному лечению, хотя цитопения менее распространена у пациентов с солидными опухолями [27,28]. Более половины пациентов, участвовавших в исследовании, нуждались в прерывании лечения или снижении дозы из-за токсичности. Тем не менее, поддерживающая терапия была прекращена из-за токсичности лишь у 18% пациентов. Эффективная сопроводительная терапия, рекомендуемая пациентам, получающим селинексор, включает профилактические дозы противорвотных средств и, при необходимости, добавки хлорида натрия и гемопоэтические факторы роста. Не наблюдалось увеличения токсичности при применении восьми доз селинексора в течение каждого 28-дневного цикла по сравнению с шестью дозами, поэтому расширенный режим дозирования обеспечивает надлежащий баланс между максимальной интенсивностью дозирования, возможностью индивидуального прерывания приема препарата и уменьшения его дозы по мере необходимости.

На основании сформулированных выводов части 1 исследования STORM, режим селинексор 80 мг и дексаметазоном 20 мг 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24 день каждого 28-дневного цикла был рекомендован для продолжения исследования.

Во 2 части исследования STORM была изучена активность селинексора в более однородной популяции больных [29]. Пациенты, вошедшие в исследование, как и в 1 части исследования, ранее получали лечение бортезомибом, карфилзомибом, леналидомидом, помалидомидом, даратумумабом (предшествующее воздействие пятью препаратами (penta-exposed), а также глюкокортикоидами и алкилирующими препаратами. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 7 (диапазон 3-18); 86 (70%) пациентов ранее получали даратумумаб в комбинации с другими препаратами, 102 (84%) перенесли АутоТГСК и 2 (2%) получили Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T терапию). У всех пациентов была верифицирована ММ, резистентная по крайней мере к одному иммуномодулирующему препарату, одному из ингибиторов протеасомы, даратумумабу, глюкокортикоидам, а также рефрактерность к трем классам препаратов (triple-class refractory myeloma – тройная рефрактерность). В общей сложности у 83 пациентов (68%) была диагностирована пента-рефрактерность. Примечательно, что у 96% пациентов была миелома, резистентная к наиболее мощным

препаратам каждого класса: карфилзомибу, помалидомиду и даратумумабу.

Рефрактерное заболевание, также как и в 1 части исследования, определялось как прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после завершения терапии, или как ответ на терапию менее чем на 25%. Селинексор назначался по 80 мг в комбинации с дексаметазоном (20 мг) в 1-й и 3-й дни, еженедельно, 4-недельными циклами до прогрессирования заболевания, летального исхода или прекращения лечения. Модификация дозы препаратов выполнялась с целью контроля НЯ. Медиана продолжительности лечения селинексором в сочетании с дексаметазоном составила 9,0 недель (диапазоне 1-60).

Всего было рекрутировано 123 пациента, но один пациент не соответствовал всем критериям включения (ранее не получал карфилзомиб); таким образом, 122 пациента вошли в измененную выборку пациентов, планирующих лечение. Медиана (Ме) возраста составила 65,2 года, а Ме продолжительности ММ – 6,6 года; 53% пациентов имели цитогенетические аномалии высокого риска (del17p, t(4;14), t(14;16), 1q21). Клиренс креатинина менее 60 мл в минуту выявлен у 39 пациентов (32%) и менее 40 мл в минуту – у 14 пациентов (11%).

По результатам исследования, частичный ответ или лучше наблюдался у 26% пациентов (95%CI: 19-35), в том числе 2 полных ответа (2%), 6 – охЧО (5%) и 24 – ЧО (20%). Даже у обоих пациентов с рецидивом после CAR-T терапии был получен частичный ответ. Минимальный ответ наблюдался у 16 пациентов (13%), а у 48 пациентов (39%) заболевание расценивалось как стабильное, в то же время у 26 (21%) миелома прогрессировала или не поддавалась оценке на предмет ответа. Медиана времени до достижения ЧО или клинического улучшения составила 4,1 недели (диапазон 1-14). Минимальный ответ или выше наблюдался у 39% пациентов (95%CI: 3-49). Медиана продолжительности достигнутого ответа составила 4,4 мес. (95% CI: 3,7-10,8). Медиана PFS равнялась 3,7 мес. (95% CI: 3,0-5,3), а медиана OS (mOS) – 8,6 мес. (95% CI: 6,2-11,3) (рис. 2А и 2В). У пациентов, у которых был получен ≥ЧО или ≥МО, медиана общей выживаемости составила 15,6 месяцев (рис. 2С).

Наиболее частыми НЯ, возникшими во время лечения, были тромбоцитопения (73%), повышенная утомляемость (73%), тошнота (72%) и анемия (67%). НЯ 3 или 4 степени тяжести характеризовались развитием тромбоцитопении (59%), анемии (44%), гипонатриемии (22%) и нейтропении (21%). Тромбоцитопения чаще возникала у пациентов, у которых она выявлялась исходно, чем у тех, у кого ее не было. У шести пациентов с тромбоцитопенией 3-й степени и выше было сопутствующее кровотечение. Большинство негематологических НЯ были ограничены 1-й или 2-й степенью тяжести и только

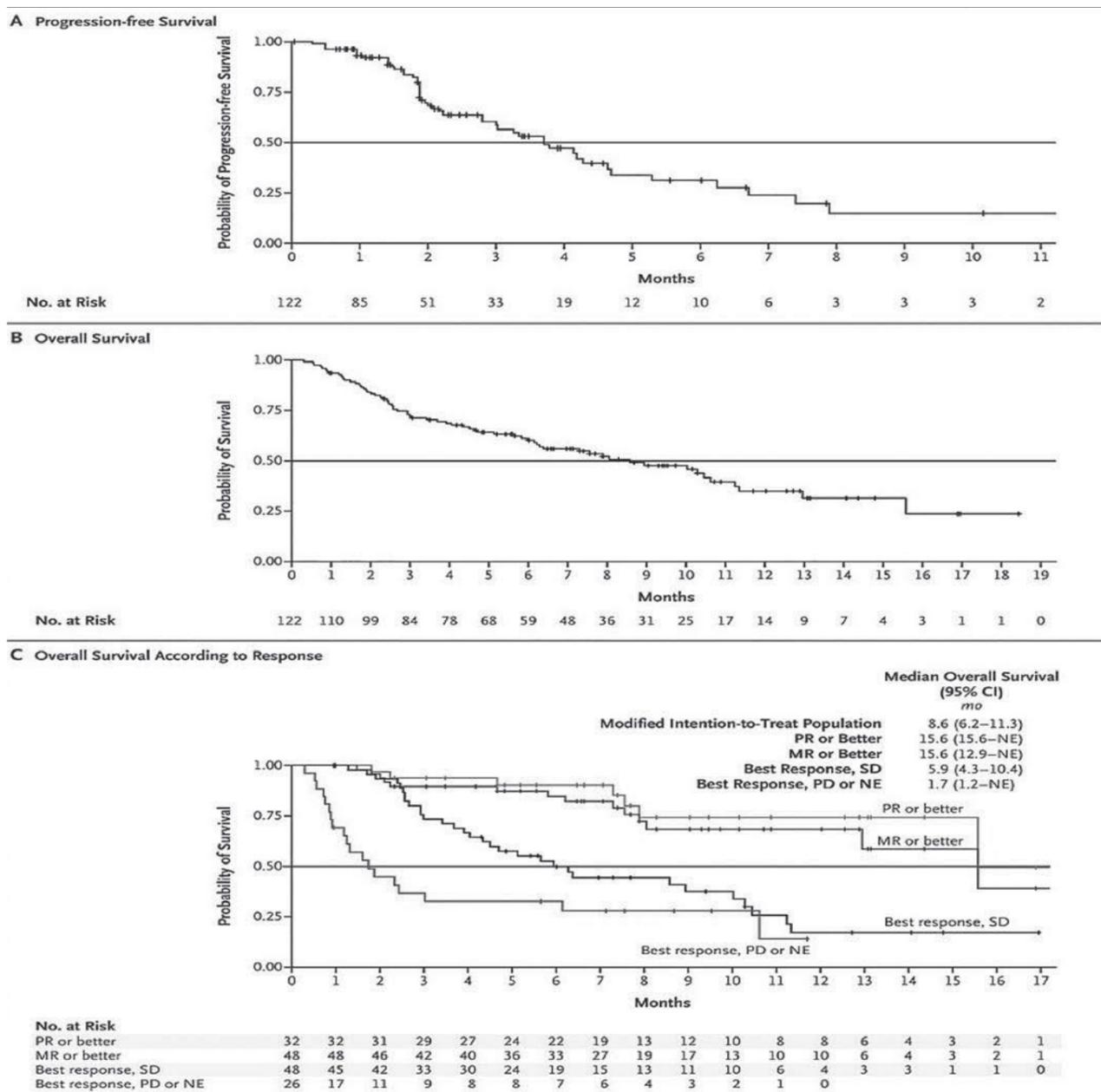


Рисунок 2. Беспрогрессивная выживаемость (A), общая выживаемость (B) и общая выживаемость с учетом глубины достигнутого ответа (C) (Progression-free Survival, Overall Survival, and Overall Survival According to Response).

Примечание. PR or Better - частичный ответ или лучше, MR or Better – минимальный ответ или лучше, SD – стабилизация, PD - прогрессия

у 10% пациентов наблюдалась тошнота 3-й степени и у 3% – рвота 3-й степени тяжести.

Побочные эффекты, приведшие к изменению дозы или прерыванию приема препарата, наблюдались у 80% пациентов, причем большинство из них приходилось на первые два цикла. Наиболее частыми НЯ, приводившими к снижению дозы или

ее отмене, были тромбоцитопения (у 43% пациентов), утомляемость (у 16%) и нейтропения (у 11%). Сопроводительная терапия, включающая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, агонисты рецепторов тромбопоэтина, соответствующее потребление жидкости и калорий, стимуляторы аппетита, психостимуляторы и дополнительные

противосудорожные средства, обычно уменьшала интенсивность или продолжительность побочных эффектов. Все побочные эффекты были обратимыми, без признаков токсического воздействия на основные органы (связанная с лечением сердечная, легочная, печеночная или почечная дисфункция 3-й степени или выше) или кумулятивных токсических эффектов, лишь у одного пациента (1%) было зарегистрировано необратимое острое повреждение почек.

Наиболее распространенными серьезными побочными эффектами были пневмония (11%) и сепсис (9%). В ходе исследования в общей сложности 28 пациентов умерли (16 от прогрессирования заболевания и 12 от нежелательных явлений). Среди 12 пациентов с этими нежелательными явлениями, 2 события были оценены исследователем как связанные с лечением (пневмония с сопутствующим прогрессированием заболевания [у 1 пациента] и сепсис [у 1 пациента]).

Результаты исследования STORM примечательны по нескольким причинам. Исследование носило разрешительный характер и позволяло регистрироваться пациентам со сниженной функцией почек, тромбоцитопенией и нейтропенией. Это пациенты после нескольких циклов интенсивного предшествующего лечения (Me 7), включающего в целом 10 (Me) уникальных противомиеломных препаратов. У пациентов на момент начала терапии было верифицировано быстро прогрессирующее течение ММ, а за 12 дней от скрининга до начала терапии тяжесть заболевания увеличилась на 22%.

Такие характеристики согласуются с ежедневной клинической практикой. В настоящее время наблюдается отчетливый рост числа пациентов с ММ, у которых исчерпаны все доступные методы лечения, но эти пациенты все еще хотят продолжать терапию. Учитывая быстрое прогрессирование рефрактерной миеломы с предшествующим применением 5 препаратов и тройную рефрактерность, шансы предотвратить дальнейшее развитие заболевания и летальный исход невелики. Поэтому в исследовании STORM для достижения быстрого контроля над заболеванием была начата терапия высокими дозами селинекса. Поскольку большинство пациентов, участвовавших в исследовании, были пожилыми и слабыми, с ограниченным резервом функций конечных органов и повышенным риском развития побочных эффектов, предполагалось изменение дозы при необходимости наряду с обязательной сопроводительной терапией. Побочные эффекты, которые наблюдались в ходе исследования, зависели от дозы, режима приема и исходных клинических характеристик (например, цитопении). Тромбоцитопения, которая частично обусловлена ингибированием селинексом передачи сигналов тромбопоэтина на ранних стадиях мегакариопоэза, была обратимой и купировалась

снижением дозы и применением агонистов рецепторов тромбопоэтина.

Очевидные преимущества двойной комбинации селинекса+дексаметазон над стандартной терапией продемонстрированы в ретроспективном исследовании "Моноклональные антитела при множественной миеломе: результаты после неудачной терапии" (MAMMOTH). Это исследование было разработано для изучения течения и исходов ММ у пациентов с РРММ после того, как они стали невосприимчивы к анти-CD38 моноклональным антителам, и включало подгруппу пациентов с тройной рефрактерностью; пациенты проходили лечение в академических центрах, получали стандартную терапию, но не получали комбинация селинекса+дексаметазон. В настоящем анализе массив данных MAMMOTH был использован для создания когорты пациентов, похожих по основным характеристикам на пациентов в исследовании STORM. Цель исследования – сравнить показатели OS и ЧОО у пациентов, получавших стандартное лечение в исследовании MAMMOTH и двойную комбинацию селинекса+дексаметазон в исследовании STORM [30]. Отобрано 128 из 275 пациентов, которые соответствовали критериям включения в STORM. У пациентов, вошедших в исследование STORM, было больше времени между постановкой диагноза ММ и назначением терапии, а также большая доля пациентов, резистентных к карфилзомибу и в целом ко всем методам лечения, содержащих карфилзомиб, помалидомид и даратумумаб. В исследовании STORM после прекращения терапии пациенты продолжали наблюдаться для расчета в последующем OS. При косвенном сравнении основных результатов в этих двух исследованиях, получено следующее. У пациентов в исследовании STORM общая выживаемость была лучше, чем у пациентов в исследовании MAMMOTH; медиана 10,4 мес. (95%CI: 7,9 – не поддается оценке) против 6,9 мес. (95% CI: 5,3-8,6); P = 0,043 (рисунок 3).

При многофакторном анализе пациенты в исследовании STORM имели более низкий риск смерти по сравнению с пациентами в исследовании MAMMOTH [скорректированное отношение рисков = 0,55; P = 0,009]. ЧОО составила 32,8% (21 из 64 пациентов) в STORM по сравнению с 25,0% (32 из 128 пациентов) в MAMMOTH (P = 0,078). У пациентов с высоким цитогенетическим риском (включая p53, del17p, t[4;14], t[14;16], del 13) показатель ЧОО составил 21,9% (7/32 пациентов) в группе STORM и 24,6% (16/65 пациентов) в группе MAMMOTH (P = 0,96). Для пациентов, рефрактерных к карфилзомибу, помалидомиду и даратумумабу, ЧОО по результатам STORM была выше, чем в исследовании MAMMOTH и составила 33,3% (20/60 пациентов) и 26,0% (27/104 пациентов) соответственно. Традиционными стратегиями повторного лечения в MAMMOTH были препараты, которые пациенты

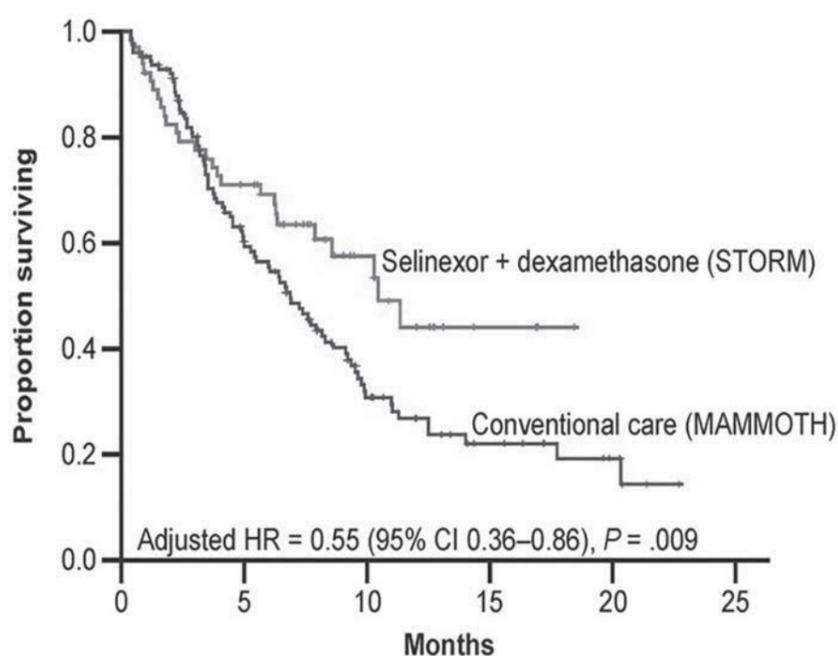


Рисунок 3. Общая выживаемость больных ММ с тройной рефрактерностью, получавших селинексор+дексаметазон в исследовании STORM vs стандартная терапия в исследовании MAMMOTH.

Примечание. CI – доверительный интервал; HR – отношение рисков

получали ранее; во многих случаях была подтверждена резистентность к этим препаратам. Между тем, результаты исследования STORM свидетельствуют о том, что схема селинексор+дексаметазон представляет собой терапию без перекрестной резистентности, которую можно использовать до прогрессии заболевания. Растущая частота развития мультирезистентной ММ у пациентов, связанная с ранним началом лечения несколькими классами препаратов, включая новые препараты, такие как даратумумаб и другие моноклональные антитела, подчеркивает важность выбора подходящего метода лечения на ранних стадиях ММ [3,12,31,32].

Аналогичный анализ с сопоставимой популяцией реальных пациентов, получавших доступную терапию (кроме комбинации селинексор+дексаметазон) (аналитическая база данных Flatiron Health (FHAD; n = 37)), показал, что если mOS в группах больных исследования STORM составила 10,4 мес., то по данным анализа FHAD – 5,2 мес., т.е. в 2 раза меньше (P = 0,024) [33]. Эти данные вполне сопоставимы с анализом в исследовании MAMMOTH. Возможными причинами улучшения выживаемости, наблюдаемого при применении селинексора, являются использование поддерживающей терапии (терапия проводилась до прогрессии), короткий период полувыведения селинексора и снижение степени и частоты НЯ, возникающих при лечении, после прекращения лечения.

По результатам китайского исследования MARCH (2 фаза), эффективность применения селинексора и дексаметазона у пациентов с РРММ в Китае была сопоставима с таковой исследования STORM, а именно: ЧОО – 26,7%, медиана продолжительности достигнутого ответа – 4,6 мес., медиана PFS – 3,7 мес., а медиана OS не достигнута. Показатель 9-месячной выживаемости 68,5% [34]. Исследование MARCH продемонстрировало значимую клиническую пользу селинексора в сочетании с низкими дозами дексаметазона среди китайских пациентов с РРММ, в том числе у пациентов с тройной рефрактерностью и, таким образом, подтвердило результаты исследования STORM. Наблюдаемые НЯ были ожидаемыми и поддавались лечению при сопроводительной терапии и изменении дозы селинексора.

Таким образом, вышеизложенные данные убедительно свидетельствуют о доказанной противомиеломной эффективности селинексора в сочетании с дексаметазоном, у тяжело предлеченных пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасомы, иммуномодулирующим агентам и анти-CD38 моноклональным антителам. Преимущество данного дуплета над стандартными методами лечения подтверждено результатами из реальной клинической практики.

В настоящее время все большее внимание обращается на триплеты, которые как показывает растущее число исследований, в большинстве сво-

ем обладают преимуществом. Доклинические исследования селинекса выявили его синергизм с ингибиторами протеасом, аддитивность к иммуномодулирующим препаратам и сенсibilизацию клеток миеломы к моноклональным антителам против CD38. Полученные результаты стали основанием для проведения клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность селинекса в комбинированных схемах (триплетах), содержащих указанные препараты.

STOMP (Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients) — это исследование фазы 1b/2, в котором оценивалась эффективность и безопасность селинекса и низких доз дексаметазона в комбинации с одним из нескольких одобренных ранее препаратов (бортезомиб, помалидомид, леналидомид, карфилзомиб, даратумумаб и др.) у пациентов с РРММ. Кроме того, в 2018 году в это исследование было добавлено новое направление — изучение комбинации селинекса и леналидомид-а у впервые выявленных пациентов с множественной миеломой.

В одном из направлений исследования STOMP (NCT02343042) изучался триплет SPd (селинексор/помалидомид/дексаметазон). Целями исследования было определение максимально переносимой дозы селинекса и рекомендуемой дозы в этом триплете для 2-й фазы (RP2D), а также оценка безопасности и активности режима SPd, в том числе у пациентов, получающих RP2D. Селинексор назначали в дозе 60, 80 или 100 мг внутрь или 60 или 80 мг два раза в неделю в сочетании с Pd (помалидомид/дексаметазон). Шестидесять пять пациентов с РРММ (М₀ возраста 64 года; диапазон 37-85 лет) были включены в исследование после 3-х (диапазон 1-10) предыдущих линий терапии [35].

В исследовании RP2D для селинекса установлена на уровне 60 мг, помалидомид назначался в дозе 4 мг и дексаметазон 40 мг. Наиболее частые гематологические НЯ, связанные с лечением (при использовании различных доз препарата), включали (все степени тяжести, степень ≥ 3) нейтропению (63%, 55%), анемию (58%, 32%) и тромбоцитопению (54%, 31%). Среди негематологических НЯ исследователи отметили тошноту (62%, 2%), усталость (55%, 11%) и снижение аппетита (45%, 2%). В группе помалидомид-наивных или не рефрактерных (n = 44) пациентов ЧОО составила 57% (1 – сПО: строгий полный ответ, 1 – ПО, 8 – охЧО, 15 – ЧО); медиана беспрогрессивной выживаемости (mPFS) составила 12,2 мес. У пациентов, получавших RP2D (n = 20), показатель ЧОО был сходным и равнялся 65% (1 – сПО, 5 – охЧО, 7 – ЧО); mPFS не была достигнута при медиане наблюдения 3,9 мес. У пациентов с резистентностью к помалидомиду и пациентов с предшествующей терапией даратумумабом ЧОО составила 44% (7/16) и 60% (9/15) соответственно. Новых признаков НЯ выявлено не было.

По мнению исследователей, полностью пероральная комбинация селинексор+Pd обладает высокой активностью с ЧОО равной 65% при RP2D (по сравнению с ожидаемым ЧОО $\leq 30\%$ при применении дуплета Pd) и обеспечивает длительный положительный эффект с общей продолжительностью ответа 12,2 месяца.

Двадцать четыре пациента с РРММ были включены в исследование STOMP (NCT02343042) для получения селинекса, дексаметазона и леналидомид-а [36]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 1,5 (диапазон 1-8). Показатель RP2D был установлен на уровне 60 мг селинекса, 40 мг дексаметазона и 25 мг леналидомид-а. Что касается исходов, то среди пациентов, не получавших леналидомид (n = 12), ЧОО составила 92%, включая один сПО, четыре охЧО и шесть ЧО. PFS не была достигнута, при этом медиана наблюдения составила 7,8 месяцев. Между тем, у пациентов, ранее получавших леналидомид (n = 8), ЧОО была ниже (13%), что свидетельствует о том, что триплет селинексор-леналидомид-дексаметазон показан пациентам с РРММ, которые ранее не получали леналидомид-а.

В рамках исследования STOMP (NCT02343042) была проведена оценка применения еще одного триплета – селинексор в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном (SDd). Рекрутированы 34 пациента с РРММ, которые ранее получили три или более линий терапии (диапазон 2-10), включая ингибиторы протеасом (85%) и иммуномодуляторы (76%), или у которых ММ была резистентна к ингибиторам протеасом, и к иммуномодуляторам (74%), и у 6% выявлена резистентность к даратумумабу [37]. На этапе увеличения дозы селинекса пациенты были распределены на две группы по схеме 3+3, в которых пациенты последовательно распределялись блоками по три человека. После того, как три пациента вошли в группу, получавшую селинексор один раз в неделю, следующие три пациента были включены в группу, получавшую селинексор два раза в неделю. Пациенты получали либо селинексор 100 мг перорально один раз в неделю в сочетании с дексаметазоном в дозе 40 мг внутривенно (в/в) или внутрь в виде однократной или разделенной дозы в течение 28-дневных циклов, либо селинексор 60 мг перорально с дексаметазоном в дозе 40 мг (в/в или перорально) 28-дневными циклами. RP2D для селинекса составила 100 мг еженедельно, даратумумаб 16 мг/кг (еженедельно в течение 1-8 недель, каждые 2 недели в течение 9–24 недели, а затем каждые 4 недели в течение ≥ 25 недель) и дексаметазон 40 мг еженедельно.

Среди пациентов, у которых оценивался ответ (n = 32), у 11 (34%) был достигнут охЧО, еще у 11 (34%) – ЧО. У четырех (13%) пациентов удалось добиться МО, что в целом привело к повышению объективного ответа до 87% у пациентов, не получавших даратумумаб. Необходимо акцентировать внимание

на том, что ответная реакция была быстрой: все 25 (100%) пациентов, достигших минимального ответа или более высокого уровня, ответили на лечение в течение первого цикла. Так, из 11 пациентов, достигших охЧО, у четырех (36%) из них ответ наблюдался уже после первого курса лечения. Ме продолжительности наблюдения в этой группе пациентов, эффективность которой можно было оценить ($n = 32$), составила 12,5 месяцев. В подгруппе из 25 пациентов, получавших селинексор 100 мг и дексаметазон 40 мг еженедельно в сочетании с даратумумабом по 16 мг/кг, ЧОО составила 75% (18/24), что превышает установленный минимальный показатель ответа в 60%, требуемый для данной комбинации. У двух пациентов с ММ выявлена рефрактерность к даратумумабу. У одного пациента, который был включен в исследование в связи с прогрессией в течение первых 4 недель терапии даратумумабом, помалидомидом и дексаметазоном, примерно через 1 месяц после первого цикла SDd наступило прогрессирование. Другой пациент, который получал даратумумаб и дексаметазон за 10,9 мес. до включения в исследование, достиг стабилизации заболевания с максимальным снижением уровня М-протеина на 20,6%. Продолжительность ответа составила 11,4 месяца. Медиана PFS у пациентов, не получавших даратумумаб ($n = 30$), составила 12,5 месяцев. Уровень парапротеина снизился у 29 пациентов (91%), при этом у 22 пациентов (69%) снижение $\geq 50\%$, а у 11 (34%) – $\geq 90\%$.

Таким образом, комбинация селинексора по 100 мг перорально, дексаметазона по 40 мг и даратумумаба по 16 мг/кг внутривенно обеспечила глубокий и стойкий эффект у тяжело предлеченных пациентов с РРММ, у 74% из которых была ММ, рефрактерная к ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам.

На следующем этапе в исследование STOMP (NCT02343042) было набрано 32 пациента с РРММ, которым назначен триплет селинексор+карфилзомиб+дексаметазон [38]. В исследование вошли больные с рецидивом/рефрактерностью (но не рефрактерные к карфилзомибу). У 38% больных установлена тройная рефрактерность и у 53% пациентов высокий цитогенетический риск [del(17p), t(4;14), t(14;16) и/или gain 1q]. Максимально переносимая доза (МПД) и доза, рекомендуемая (RPD2D) для селинексора, составила 80 или 100 мг, карфилзомиба 56 или 70 мг/м² и дексаметазона 40 мг 1 раз в неделю. На этапе оценки начальная доза селинексора в исследовании составила 100 мг в сутки, карфилзомиба – 20/56 мг/м² в сутки и дексаметазона – 40 мг в сутки. Поскольку противоопухолевые эффекты селинексора и карфилзомиба синергичны, а селинексор обычно применяют в дозах 60, 80 или 100 мг/сут, а карфилзомиб – в дозах 45-70 мг/м² еженедельно, оптимизация дозы в комбинации требует модуляции обоих препаратов. Правила оценки

уровня дозы и ее снижения соответствовали стандартным правилам 3+3: 1-я группа – три пациента в группе селинексор 100 мг, карфилзомиб 56 мг/м², 3 пациента в группе селинексор 80 мг, карфилзомиб 70 мг/м², 18 пациентов в группе селинексор 80 мг, карфилзомиб 56 мг/м², 3 пациента в группе селинексор 60 мг в сочетании с карфилзомибом в дозе 70 мг/м², и 2-я и 3-я группы – селинексор в дозе 60 мг в сочетании с карфилзомибом в дозе 56 или 70 мг/м² соответственно, в которых селинексор назначался в 1, 8 и 15-й дни, но не на 22-й день 4-недельного цикла

Частота общего ответа, по результатам исследования, составила 78%, включая 44% \geq охЧО: 2 (6,3%) – СПО, 3 (9,4%) – ПО, 9 (28,1%) – охЧО и 11 (34,4%) – ЧО. В целом медиана беспродвинутой выживаемости составила 15 мес. (Ме наблюдения 8,0 мес.), медиана продолжительности ответа – 22,7 мес., а mOS не была достигнута (Ме наблюдения – 15,1 мес.). У девяти пациентов, ранее получавших менее 2-х линий терапии, ЧОО составила 88,9%.

У пациентов с тройной рефрактерностью ($n = 12$) ЧОО составила 66,7% (8/12), медиана PFS – 23,7 мес., медиана продолжительности ответа – 22,7 мес., а mOS – 20,4 мес. Наличие генетических факторов высокого риска при первоначальной диагностике не повлияло на эффективность лечения: у 17 пациентов с цитогенетическими факторами высокого риска ЧОО составила 82,4% (14/17), медиана PFS – 15,0 мес., медиана продолжительности ответа – 22,7 мес., а mOS не была достигнута.

Были протестированы два уровня доз: селинексор в дозе 100 мг с карфилзомибом в дозе 56 мг/м² и селинексор в дозе 80 мг с карфилзомибом в дозе 70 мг/м², оба с дексаметазоном в дозе 40 мг. Однако следующий более низкий уровень – селинексор в дозе 80 мг, карфилзомиб в дозе 56 мг/м² и дексаметазон в дозе 40 мг – был идентифицирован как максимально переносимая доза и определен в качестве RP2D.

По заключению авторов, комбинация селинексора 80 мг перорально, дексаметазона 40 мг и карфилзомиба 56 мг/м² внутривенно обеспечила более глубокий и стойкий эффект у пациентов с РРММ, ранее получавших интенсивную терапию, у 37,5% которых была тройная рефрактерность, а у 53,1% – высокий цитогенетический риск.

У двух из первых трех пациентов, включенных в группу селинексора в дозе 100 мг и карфилзомиба в дозе 56 мг/м², развилась тромбоцитопения 3-й степени и рвота 3-й степени. Аналогичным образом, у двух из первых трех пациентов, включенных в группу селинексора в дозе 80 мг и карфилзомиба в дозе 70 мг/м², развилась тромбоцитопения 4 степени + пневмония). У первых трех пациентов, получавших селинексор в дозе 80 мг в сочетании с карфилзомибом в дозе 56 мг/м² и дексаметазоном в дозе 40 мг, не наблюдалось побочных эффектов; еще три паци-

ента были включены в эту группу для подтверждения переносимости, и никаких побочных эффектов не наблюдалось; таким образом, этот уровень дозы и график приема были определены как максимально переносимая доза и RP2D для пациентов расширенной фазы.

Еще в одном исследовании 21 пациент с РРММ после 4 предшествующих линий терапии получал селинексор, карфилзомиб, дексаметазон, при этом 95% ранее получали карфилзомиб, а 81% были резистентны к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы и ранее получали бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид и помалидомид [39]. Показатель RP2D был установлен на уровне 60 мг селинексора, карфилзомиба – 20/27 мг/м² и дексаметазона – 20 мг. ЧОО составила 48%, контроль над опухолевым процессом получен у 71% больных. Показатели \geq М0, \geq Ч0 и охЧ0 составили 71%, 48% и 14% соответственно; аналогичные результаты наблюдались у пациентов с двойной рефрактерностью (n = 17) и пациентов, рефрактерных к карфилзомибу в последней линии терапии (n = 13). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 3,7 мес., а общая выживаемость в общей популяции больных – 22,4 мес.

Теперь снова вернемся к очередному этапу исследования STOMP (NCT02343042), в которое были включены 42 пациента с РРММ; все получали селинексор, дексаметазон и бортезомиб [40]. Медиана числа предшествующих линий терапии – 3 (диапазон 1-11). 50% пациентов были резистентны к предыдущему лечению ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб), а 45% – как к ингибиторам протеасомы, так и к иммуномодуляторам (леналидомид, помалидомид или талидомид). Больным назначен селинексор 100 мг, бортезомиб 1,3 мг /м² и дексаметазон 40 мг. В целом по группе больных ЧОО составила 63%. На что обращается внимание в этом исследовании. Ответ зарегистрирован у 84% больных нерезистентных к ингибиторам протеасомы и у 43% рефрактерных к ним. Медиана PFS в целом по группе составила 9,0 мес.; 17,8 мес. у пациентов нерезистентных к ингибиторам протеасомы и 6,1 мес. у рефрактерных.

Гематологические НЯ \geq 3 включали тромбоцитопению (50%), нейтропению (26%) и анемию (19%). Клинические последствия этих гематологических осложнений были незначительными, так как кровотечения (5%, оба случая 1 степени тяжести) и фебрильная нейтропения (5%) были редкостью. Негематологические НЯ 3-й степени включали повышенную утомляемость (14%), диарею (7%), тошноту (5%), гипонатриемию (5%), снижение аппетита (2%), спутанность сознания (2%) и рвоту (2%). Не было зарегистрировано случаев реактивации herpes zoster. Во время исследования у шести пациентов была пневмония. Все случаи пневмонии раз-

решились после госпитализации. Из 8 пациентов, прервавших лечение из-за НЯ, 5 (12%) были вызваны желудочно-кишечными или конституциональными побочными эффектами (тошнота, анорексия, рвота, повышенная утомляемость), 2 (5%) – сердечными приступами. Периферическая нейропатия зарегистрирована лишь у 4 пациентов (10%): в 2-х случаях 1-й степени и в 2-х случаях 2-й степени. У двух из 4 пациентов при скрининге была выявлена ранее существовавшая нейропатия, связанная с предшествующим применением бортезомиба. Медиана времени до появления симптомов периферической нейропатии составила 12 недель (диапазон 5 – 37). Снижение дозы бортезомиба потребовалось у 2 из этих 4 пациентов.

Полученные явно позитивные результаты 2 фазы исследования применения селинексора при РРММ, явились основанием для проведения 3 фазы клинических исследований.

BOSTON (Bortezomib, Selinexor and dexamethasone, NCT03110562) – это ключевое международное, рандомизированное исследование 3 фазы, посвященное применению селинексора в комбинации с бортезомибом и низкими дозами дексаметазона в сравнении с бортезомибом и низкими дозами дексаметазона у пациентов с множественной миеломой, которые ранее получили от одной до трех линий терапии. В исследование вошли 402 пациента с РРММ, которые были случайным образом распределены для получения бортезомиба, дексаметазона (Vd) +/- селинексор (S) (SVd: 195 пациентов; Vd: 207 пациентов) [41]. Рандомизация была проведена с использованием технологии интерактивного взаимодействия и стратифицирована в зависимости от предшествующего воздействия ингибиторами протеасомы (да vs нет), линий терапии (1 vs 2-3) и стадии ММ (R-ISS; I-II vs III). Больным проводилось лечение по схеме SVd: селинексор один раз в неделю плюс бортезомиб один раз в неделю и 40 мг дексаметазона в сравнении со стандартным приемом бортезомиба два раза в неделю и дексаметазона в умеренных дозах (80 мг/нед) (схема Vd) у пациентов с ММ (соотношение 1:1). Важно отметить, что в группе исследования как селинексор, так и бортезомиб назначались один раз в неделю, в то время как в контрольной группе бортезомиб вводился по текущей схеме дважды в неделю. Допускался переход на SVd при прогрессировании заболевания на Vd. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 2 (диапазон 1-3).

После медианы периода наблюдения, равного 13,2 мес., в группе больных, получавших SVd и 16,5 мес. Vd, медиана PFS оказалась значительно больше в группе SVd (13,93 мес.), чем в группе Vd (9,46 мес.). ЧОО в группе SVd составила 76,4% (против 62,3% в группе Vd) и включала 19 случаев сПО, 14 случаев ПО, 54 случая охЧ0 и 62 случая Ч0 (таблица 1).

Таблица 1

Эффективность в группах больных ММ, получавших SVd и Vd.

Ответ	SVd (n=195)	Vd (n=207)	p-значение
Частота общего ответа			
Число ответивших	149	129	
Показатель, % (95% CI)	76,4 (69,8, 82,2)	62,3 (55,3, 68,9)	0,0012*
Ответы, n (%)			
Строгий полный ответ	19 (10)	13 (6)	
Полный ответ	14 (7)	9 (4)	
Очень хороший частичный ответ	54 (28)	45 (22)	
Частичный ответ	62 (32)	62 (30)	
Минимальный ответ	16 (8)	20 (10)	
Стабилизация заболевания	25 (13)	40 (19)	
Прогрессия заболевания	1 (1)	10 (5)	
Ответ не может быть оценен	4 (2)	8 (4)	
Отрицательный статус минимальной остаточной болезни†	9 (5)	8 (4)	

Примечание. *Рассчитано с использованием теста Кокрана-Мантеля-Хензеля. †Минимальная остаточная болезнь оценивалась у пациентов с строгим полным ответом или полным ответом. Отрицательный статус минимальной остаточной болезни определялся как отсутствие злокачественных клонов на 100000 лейкоцитов.

Медиана длительности достигнутого ответа была более длительной при SVd и составила 20,3 мес., в то время как при применении Vd – 12,9 мес. Кроме того, медиана времени до следующей линии терапии было гораздо больше в группе SVd (16,1 мес.), чем в группе Vd (10,8 мес.). В течение исследования было зарегистрировано 109 смертей (27%), из них 47 в группе SVd (mOS не достигнута) и 62 в группе Vd (mOS составила 25 мес.).

Эффективность была одинаковой в различных подгруппах пациентов, включая пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска. Так ЧОО была выше для пациентов из группы SVd, чем для Vd, как при высоком (78,6% против 57,7%, P = 0,0041), так и стандартном риске (75,2% против 64,7%; P = 0,0329). В подгруппе высокого риска доля пациентов, достигших ≥охЧО, почти в два раза выше для SVd, чем для Vd (30,0% против 18,3%). У пациентов, получавших SVd, как в группах стандартного, так и высокого риска, были более низкие показатели прогрессирования заболевания, чем среди пациентов, получавших Vd (высокий риск, SVd – 0% против Vd – 7,0%; стандартный риск, SVd – 0,8% против Vd – 3,7%).

Результаты у пациентов с del(17p) продемонстрировали значительное увеличение PFS при лечении SVd (12,22 против 5,91 мес.; отношение рисков (HR) 0,38; 95%CI 0,16–086; P = 0,0080). У пациентов с del(17p), получавших SVd в сравнении с Vd, наблюдалась тенденция к улучшению длительности ответа (14,75 против 6,82 мес.; HR 0,43, 95%

CI 0,13–1,40; P = 0,08). Интересно, что у пациентов с del(17p) отмечалось улучшение OS при терапии SVd: HR = 0,43 (95% CI 0,16–1,16; P = 0,04), хотя медианы были сходными. В целом, терапия SVd приводила к улучшению PFS и ЧОО по сравнению с Vd в подгруппах пациентов, определяемых по статусу цитогенетического риска, за исключением t(14;16) и исходных характеристик заболевания, включая количество предшествующих линий терапии, предшествующее лечение леналидомидом (67,5% vs 53,2%) и низкий клиренс креатинина (30–60 мл/мин – 79,2% vs 56,7%). Примечательно, что SVd была значительно эффективнее, чем Vd для пациентов с R-ISS I-II ст.

На конгрессе ASCO 2021 года был представлен последующий анализ этого исследования, в котором сравнивались преимущества в выживаемости у пациентов в возрасте ≥65 лет и <65 лет; у пациентов старше 65 лет mOS не была достигнута при SVd, в то время как при Vd она составила 28,6 мес.; у пациентов моложе 65 лет не было различий в показателях OS [42]. В другом последующем анализе [43] сообщалось об улучшении показателей ЧОО, PFS и времени до следующего лечения в группе с SVd по сравнению с Vd, независимо от документально подтвержденного статуса рефрактерности к леналидомиду или любым другим иммуномодуляторам.

Результаты клинического исследования 3-й фазы BOSTON, привели к одобрению Европейскими и Американскими регулирующими органами триплета SVd для лечения больных с PPMM, которые

получили 1-3 линий предшествующей терапии, в качестве второй линии терапии после даратумумаб- и леналидомид-содержащих режимов. Комбинация «Селинексор/бортезомиб/дексаметазон» еженедельно (категория 1) рекомендована экспертами NCCN [44] и международной рабочей группой по лечению ММ [45].

Существует быстро растущее число активных вариантов лечения, доступных для лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой. В то же время, недопредставленность пожилых пациентов, пациентов с распространенными сопутствующими заболеваниями и пониженным соматическим статусом, пациентов, получивших множество циклов предшествующей терапии, включающей, по сути, все используемые на сегодняшний день лекарственные препараты, в рандомизированных клинических исследованиях может привести к заметным пробелам в реальной клинической практике [46,47]. Например, данные, полученные из реестра CONNECT, свидетельствуют о том, что примерно 40% реальных пациентов с ММ не будут иметь права на участие в клинических испытаниях 3 фазы на основе стандартного включения/критерии исключения и, в частности, того, что у этих пациентов более низкая 3-летняя выживаемость по сравнению с пациентами, которые имели бы право на участие в клинических испытаниях (63% против 70%, $P = 0,0392$) [48]. Однако среди различных исследовательских групп растет понимание того, что «реальная» популяция пациентов с РРММ в сообществе не полностью представлена популяциями пациентов, включенных в клинические исследования 3 фазы и что «разрыв» между клиническими испытаниями и условиями реального мира может привести к различным результатам. Учитывая эти результаты, врачам важно понимать различия между популяциями, участвующими в реальных и клинических испытаниях, и то, как они могут повлиять на перевод результатов клинических испытаний в их реальную практику. Таким образом, данные о схемах лечения РРММ в реальных условиях представляют собой важный компонент принятия терапевтических решений в этой среде.

В этой связи мы хотим обратить внимание на результаты исследования эффективности и безопасности селинексора из реальной жизни. В одном из отчетов об опыте из реальной клинической практики было описано 8 тяжело предлеченных пациентов с РРММ, с медианой предшествующих линий терапии равной 11 (диапазон 6–18). Им было назначено лечение по схеме SVd, используемой в исследовании BOSTON [49]. Несмотря на крайне тяжелую предлеченность больных, полученные результаты весьма оптимистичны. Авторам удалось достичь одного ПО, одного охЧО, двух ЧО. Еще у трех пациентов наблюдалась стабилизация опухолевого процесса и только у одного – прогрессия

заболевания. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 91 день (диапазон 58-350), в то время как OS была выше и составила 300 дней (диапазон 68-376). Побочные эффекты, связанные с лечением, включали повышенную утомляемость, тромбоцитопению и нейтропению, которые устранялись с помощью коррекции дозы селинексора и сопроводительной терапии.

Другой реальный опыт основан на лечении 13 пациентов с РРММ, имевших 7 (медиана) предшествующих линий терапии (диапазон 4–10); пациенты получали селинексор (40–80 мг), дексаметазон (20–40 мг) и бортезомиб (1,3 мг/м²) один раз в неделю [50]. В целом результаты практически аналогичны предыдущему опыту. Так, ЧОО составила 23% (ответы включали три охЧО, один МО, пять стабилизаций и четыре прогрессии). Неблагоприятные события соответствовали известному профилю безопасности каждого из компонентов.

Несмотря на небольшое число пациентов в этих 2-х представленных работах, можно согласиться с тем, что триплет SVd в популяции тяжело предлеченных больных продемонстрировал клиническую активность в реальных условиях, и эти результаты могут послужить руководством для будущих исследований с увеличением числа пациентов. Применение селинексора перорально один раз в неделю в комбинации с ингибиторами протеасомы (а возможно и с иммуномодуляторами и анти-CD38 моноклональными антителами) может быть многообещающим вариантом лечения, удовлетворяющим неудовлетворенную потребность в реальной жизни пациентов с прогрессирующей и рефрактерной ММ.

Грани возможности селинексора расширяются, появляются исследования по оценке его эффективности в комбинации с другими лекарственными препаратами. Так, в рамках открытого исследования I фазы (NCT02831686) [51] селинексор был назначен в комбинации с иксазомибом и дексаметазоном 18 пациентам с тяжело предлеченной ММ. Медиана предшествующих линий терапии составила 5, при этом 83% больных, вошедших в это исследование, были рефрактерны к ингибиторам протеасомы. Выделено 2 группы больных: группа А получала селинексор в двух дозах (40 и 60 мг) раз в две недели; группа В получала еженедельно селинексор в двух дозах (80 и 100 мг). ЧОО составила 22%, а максимальная продолжительность ответа достигла 14 месяцев. Обращается внимание на то, что из-за лучшей переносимости было предпочтительно назначать селинексор один раз в неделю, а максимально переносимая доза селинексора составляла 80 мг.

Еще в одном многоцентровом открытом клиническом исследовании 1/2 фазы (NCT02186834) селинексор применялся в комбинации с доксорубицином и дексаметазоном у 27 пациентов с РРММ

[52]. Среднее количество линий предшествующего лечения составило 6 (диапазон 2-10). Рекомендуемые и используемые в настоящем исследовании дозы препаратов были следующими: селинексор 80 мг, доксорубицин 20 мг/м² и дексаметазон 40 мг. Результаты выглядят не столь оптимистично, чем те, которые были представлены выше, т.е. при сочетании селинексора с ингибиторами протеасомы, иммуномодулирующими препаратами, моноклональными антителами. ЧОО составила 15%, а контроль над опухолевым процессом был получен у 26% больных.

Среди других исследований эффективности селинексора, вызывающих интерес, следует обратить внимание на исследование, в которое было включено семь пациентов с прогрессией ММ после терапии CAR-T клетками. Одному пациенту назначен дуплет селинексор-дексаметазон, еще одному – триплет селинексор–бортезомиб–дексаметазон и пять пациентов получали селинексор–карфилзомиб–дексаметазон [53]. Все пациенты тяжело предлечены различными лекарственными препаратами, медиана числа линий предшествующей терапии составила 10; у четырех пациентов установлена пента-рефрактерность и быстро прогрессирующее течение болезни. Несмотря на высокую предлеченность, результаты лечения привлекают: один пациент достиг СПО, три – охЧО, два – ЧО и у одного больного зарегистрирован минимальный ответ, т.е. объективный ответ достиг 100%. Хотя эти данные и предварительные, они свидетельствуют об эффективности режима на основе селинексора даже после терапии CAR-T-клетками.

Что касается роли селинексора в лечении больных с впервые выявленной множественной миеломой, то на сегодняшний день имеются ограниченные данные, как и данные о любом потенциальном воздействии новых препаратов на сбор гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее, такие работы появляются все чаще. Например, в исследовании STOMP (NCT02343042) была сформирована группа из семи пациентов с впервые выявленной миеломой. Всем была назначена комбинация, включающая селинексор (60 мг один раз в неделю), леналидомид (25 мг, в дни 1-21 каждого 28-дневного цикла) и дексаметазон (40 мг) [54]. Все пациенты достигли ответа (100%), включая 1 ПО, 4 охЧО и 2 ПО. При среднем периоде наблюдения 10,2 мес. медиана PFS не была достигнута. Нежелательные явления ≥ 3 степени не отличались от описанных при лечении РРММ: тромбоцитопения (38%), нейтропения (75%), усталость (50%), и снижение аппетита (13%).

Еще одно важное направление, которое разрабатывается, это применение селинексора в поддерживающей терапии – идущее рандомизированное исследование фазы 3 SeaLAND (ALLG MM23). Цель исследования сравнить стандартную поддержку

леналидомидом и в сочетании с низкой дозой селинексора после выполнения больным ММ АутоТГСК, чтобы понять если какие-либо преимущества с точки зрения удержания полного ответа, негативного статуса минимальной остаточной болезни и пролонгирования беспрогрессивной выживаемости. Больным был назначен селинексор по 40 мг в неделю и леналидомид по 10-15 мг с 1 по 21 день 28-дневного цикла [55]. Набор участников в исследование продолжается. По предварительным данным, профиль безопасности соответствовал каждому из препаратов, применяемых в отдельности. При этом исследователи отмечают, что биодоступность селинексора при пероральном приеме и еженедельный режим приема делают его подходящим для поддерживающей терапии в сочетании с леналидомидом.

Заключение

Селинексор является многообещающим препаратом, проявившим высокую эффективность при лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы. Результаты исследования STORM показали, что прием селинексора с дексаметазоном вызывал ответную реакцию у 26% тяжело предлеченных пациентов (от 3 до 17 линий предшествующей терапии) с рефрактерностью к бортезомибу, карфилзомибу, леналидомиду, помалидомиду, даратумумабу, с quadro- и пента-рефрактерностью и резистентностью к последней линии терапии. Удивительно, но ответили больные не только с рецидивом после АутоТГСК, но и после CAR-T терапии. Ответная реакция на селинексор и низкие дозы дексаметазона была клинически значимой и ассоциировалась с улучшением общей выживаемости по сравнению с историческим контролем. Выводы исследования STORM бесспорно свидетельствуют о том, что дуплет селинексор в сочетании с дексаметазоном становится новым методом лечения пациентов с рефрактерной миеломой. Причем, схема селинексор+дексаметазон может рассматриваться в качестве метода выбора в тех случаях, когда все доступные методы лечения исчерпаны.

Результаты, наблюдаемые при приеме трех препаратов на основе селинексора, выше, чем при приеме двух препаратов, что убедительно продемонстрировано в клиническом исследовании STOMP, в котором оценивалась эффективность и безопасность селинексора и дексаметазона в комбинации с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб), иммуномодулирующими препаратами (леналидомид, помалидомид), анти-CD38 моноклональными антителами (даратумумаб) у тяжело предлеченных пациентов с РРММ. Пероральный селинексор один раз в неделю в комбинации с ингибиторами протеасомы, иммуномодуляторами и анти-CD38 моноклональными антителами может стать одним из важных вариантов лечения, удов-

летворяющим неудовлетворенную потребность пациентов с прогрессирующей и рефрактерной ММ в реальной практике врача-гематолога.

В этом плане весьма примечательны результаты международного, рандомизированного исследования третьей фазы BOSTON, посвященного применению селинекса в комбинации с бортезомибом и низкими дозами дексаметазона (SPd) в сравнении с бортезомибом и низкими дозами дексаметазона (Vd) у пациентов с множественной миеломой, которые ранее получили от одной до трех линий терапии. Преимущества SVd перед Vd выявлены как в целом по группам, так и в выделенных подгруппах, включая возраст, цитогенетический риск, стадии R-ISS, количество предшествующих линий терапии, предшествующее лечение леналидомидом и низкий клиренс креатинина.

Следует отметить еще один важный момент: результаты исследования BOSTON подтверждены опытом из реальной клинической практики. Пока опыт небольшой, но он четко продемонстрировал высокую эффективность и вполне удовлетворительную переносимость триплета SVd среди чрезвычайно тяжело предлеченных больных (до 18 линий предшествующей терапии).

Важным с практической точки зрения является то, что селинекс проявлял сходную активность независимо от предшествующего лечения и у пациентов с высоким цитогенетическим риском. Селинекс показал явную активность при пента-рефрактерной миеломе – группе пациентов с высокой неудовлетворенной потребностью в медицинской помощи, что открывает новые возможности для пациентов, которые исчерпали другие терапевтические возможности. Эта особая роль подчеркивает важность понимания уникального механизма действия селинекса, его терапевтического

потенциала и необходимости точных критериев отбора пациентов для оптимизации результатов лечения и является ориентиром для дальнейших исследований.

Необходимы хорошо спланированные, ключевые клинические испытания для дальнейшего изучения селинекса, предпочтительно в комбинации и, возможно, на более ранних этапах лечения, где этот препарат мог бы принести большую пользу. И такие исследования уже начались. Если это так, то станет очевидным его точное место в терапевтическом цикле лечения пациентов с ММ.

Что касается побочных эффектов селинекса, то, как правило, они обратимы при применении модификации дозы и соответствующей сопроводительной терапии для снижения их частоты и максимального повышения эффективности терапии.

В любом случае, полностью или даже частично пероральные комбинации, в том числе содержащие пероральный селинекс (селинекс/дексаметазон, селинекс/помалидомид/дексаметазон, селинекс/леналидомид/дексаметазон, селинекс/карфилзомиб/дексаметазон, селинекс/бортезомиб/дексаметазон) у пациентов с РРММ — начало новой эры в лечении этого заболевания. Такие комбинации можно рассматривать в качестве одного из предпочтительных вариантов по сравнению со схемами, включающими только парентерально вводимые агенты (особенно в виде длительных внутривенных инфузий) для пациентов, которым необходимо преодолевать большие расстояния, чтобы посетить клинику, для которых бремя повторных посещений для внутривенных инъекций могут ограничить целесообразность длительной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mateos M-V., Ludwig H., Bazarbachi A. et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies. // *Hemasphere*. – 2019. – Vol. 3. – P. e163.
2. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 1319-1331.
3. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2 / [Бессмельцев С.С. и др.]; под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
4. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 754-766.
5. Shah J.J., Stadtmauer E.A., Abonour R. et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 2284-2290.
6. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Мифтахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы // *Клиническая онкогематология*. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 25-32.
7. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1055-1066.
8. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastiris E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to

- immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. // *Leukemia*. – 2017. – Vol. 31. – P. 2443-2448.
9. Pick M., Vainstein V., Goldschmidt N. et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis. // *Eur J Haematol*. – 2018. – Vol. 100. – P. 494-501.
 10. Abdi J., Chen G., Chang H. Drug resistance in multiple myeloma: Latest findings and new concepts on molecular mechanisms. // *Oncotarget*. – 2013. – Vol. 4. – P. 2186-2207.
 11. Pick M., Vainstein V., Goldschmidt N. et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis. // *Eur J Haematol*. – 2018. – Vol. 100. – P. 494-501.
 12. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК, 2016. – 504 с.
 13. Dimopoulos M-A., Richardson P., Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma// *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. - Available online 10 January 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.01.005>Get rights and content.
 14. Tai Y.T., Landesman Y., Acharya C., Calle Y. et al. CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28. – P. 155–165.
 15. Fung HoY.J., Chook Y.M. Atomic basis of CRM1-cargo recognition, release and inhibition. // *Semin Cancer Biol*. – 2014. – Vol. 27. – P. 52-61.
 16. Schmidt J., Braggio E., Kortuem K.M. et al. Genome-wide studies in multiple myeloma identify XPO1/CRM1 as a critical target validated using the selective nuclear export inhibitor KPT-276. // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27. – P. 2357-2365.
 17. Golomb L., Bublik D.R., Wilder S. et al. Importin 7 and exportin 1 link c-Myc and p53 to regulation of ribosomal biogenesis. // *Mol Cell*. – Vol. 2012. – Vol. 45. – P. 222-2232.
 18. Allegra A., Innao V., Allegra A.G., Leanza R., Musolino C. Selective Inhibitors of Nuclear Export in the Treatment of Hematologic Malignancies. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2019. – Vol. 19, N 11. – P. 689–698.
 19. Vogl D.T., Dingli D., Cornell R.F. et al. Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, N 9. - 859–866.
 20. Turner J.G., Dawson J.L., Cubitt C. al. Inhibition of CRM1-dependent nuclear export sensitizes malignant cells to cytotoxic and targeted agents. // *Semin Cancer Biol*. – 2014. – Vol. 27. – P. 62–73.
 21. Chen C., Garzon R., Gutierrez M. et al. Safety, efficacy, and determination of the recommended phase 2 dose of the oral selective inhibitor of nuclear export (SINE) selinexor (KPT-330). // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 285.
 22. Chen C., Siegel D., Gutierrez M. et al. Safety and Efficacy of Selinexor in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Waldenstrom Macroglobulinemia. // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, N 8. – P. 855–863.
 23. XPOVIOTM (selinexor). Prescribing Information. Reference ID: 4457635—US FDA.
 24. Nexpio-Union Register of medicinal products - Public health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1537.htm>. Accessed May 20, 2021.
 25. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 1551-1560.
 26. Kashyap T., Klebanov B., Lee M.S. et al. Selinexor, a selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound, shows synergistic anti-tumor activity in combination with dexamethasone characterized by specific pattern of gene expression in multiple myeloma (MM). // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 3683.
 27. Abdul Razak A.R., Mau-Soerensen M., Gabrail N.Y. et al. First-in-class, first-in-human phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in patients with advanced solid tumors. // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 4142-4150.
 28. Gounder M.M., Zer A., Tap W.D. et al. Phase IB study of selinexor, a first-in-class inhibitor of nuclear export, in patients with advanced refractory bone or soft tissue sarcoma. // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 3166-3174.
 29. Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M. et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 381. – P. 727-738.
 30. Cornell R., Hari P., Tang S., Biran N., Callander N., Chari A. et al. Overall Survival of Patients With Triple-Class

- Refractory Multiple Myeloma Treated With Selinexor Plus Dexamethasone vs Standard of Care in MAMMOTH. // *Am J Hematol.* – 2021. – Vol. 96, N 1. – P. E5–8.
31. Schmidt J., Braggio E., Kortuem K.M., et al. Genome-wide studies in multiple myeloma identify XPO1/CRM1 as a critical target validated using the selective nuclear export inhibitor KPT-276. // *Leukemia.* – 2013. – Vol. 27. – P. 2357–2365.
32. Gandhi U.H., Cornell R.F., Lakshman A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. // *Leukemia.* – 2019. – Vol. 27, N 12. – P. 2357-2365.
33. Richardson P.G., Jagannath S., Chari A. et al. Overall survival (OS) with oral selinexor plus low dose dexamethasone (Sd) in patients with triple class refractory-multiple myeloma (TCR-MM). // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 8014.
34. Fu W., Xia Z., Fu C., Chen W., An G., Cai Z. et al. Results of the Phase 2 MARCH Study: Oral ATG-010 (Selinexor) Plus Low Dose Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Previously Treated With an Immunomodulatory Agent (IMiD) and a Proteasome Inhibitor (PI). // *J Clin Oncol.* – 2021, Vol. 39, Suppl 15. - Abstr e20002.
35. White D., Chen C., Baljevic M. et al. Oral Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (XPd) at Recommended Phase 2 Dose in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MM). // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, Suppl 15: abstr 8018.
36. White D.J., LeBlanc R., Baljevic M. et al. Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) for Patients With Relapsed/Refractory and Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, Suppl 1. – P. 45–46.
37. Gasparetto C., Schiller G.J., Tuchman S. et al. Selinexor, Daratumumab, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *eJHaem.* – 2020. – Vol. 2, N 1. – P. 56–75.
38. Gasparetto C., Schiller Gary J, Tuchmanet Sascha A al. Once Weekly Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone (XKd) in Carfilzomib Nonrefractory Multiple Myeloma (MM) Patients. // *Br J Cancer.* – 2022. – Vol. 126, N 5. – P. 718-725.
39. Jakubowiak A.J., Jasielc J.K., Rosenbaum C.A. et al. Phase 1 Study of Selinexor Plus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol. 186, N 4. – P. 549–560.
40. Bahlis N.J., Sutherland H., White D., Sebag M. et al. Selinexor Plus Low-Dose Bortezomib and Dexamethasone for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // *Blood.* – 2018. – Vol. 132, N 24. – P. 2546–2554.
41. Grosicki S., Simonova M., Spicka I. et al. Once-Per-Week Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Twice-Per-Week Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (BOSTON): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, Vol. 10262. – P. 1563–1573.
42. Facon T., Auner H.W., Gavriatopoulou M. et al. Survival Among Older Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Treated With Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (XVd) in the BOSTON Study. // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, Suppl 15: Abstr 8019.
43. Leleu X., Mateos M.V., Jagannath S., Delimpasi S et al. Effects of Refractory Status to Lenalidomide on Safety and Efficacy of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (XVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, Suppl 15. - Abstr 8024.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4.2022 — December 14, 2021.
45. Philippe Moreau, Shaji K Kumar, Jesús San Miguel et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group// *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. e105–e118.
46. Richardson P.G., San Miguel J.F., Moreau P. et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. // *Blood Cancer J.* – Vol. 2018. – Vol. 8. – P. 109.
47. Голенков А.К., Бессмельцев С.С. Концепция клинических исследований в гематологии, интегрированных в реальную клиническую практику// *Вестник гематологии.* – 2020. – Т.ХVI, №1. – С. 6-14.
48. Shah J.J., Abonour R., Gasparetto C. et al. Analysis of common eligibility criteria of randomized controlled trials in newly diagnosed multiple myeloma patients and extrapolating outcomes. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2017. – Vol. 17, N 9. – P. 575–583.
49. Mouhieddine T.H., Parekh S., Cho H.J. et al. Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVD) in Heavily Treated Relapsed Refractory Multiple Myeloma. // *Ann Hematol.* - 2021. – Vol. 100, N 12. – P. 3057-3060.
50. Magen H., Geva M., Volchik Y., Avigdor A., Nagler A. Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone for Heavily

- Pretreated Multiple Myeloma: A Case Series. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2020. – Vol. 20, N 12). – P. e947–955.
- 51.XPOVIOTM (selinexor). Prescribing Information. Reference ID: 4457635—US FDA.
- 52.Baz R., Zonder J.A., Shain K.H., Alsina M. et al. Phase I/II Study of Liposomal Doxorubicin (DOX) in Combination With Selinexor (SEL) and Dexamethasone (Dex) for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). // Blood. – 2017. – Vol. 130, Suppl. 1. – P. 3095.
- 53.Malandrakis P., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M., Terpos E. Clinical Utility of Selinexor/ Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Review of Current Evidence and Patient Selection. // Onco Targets Ther. – 2020. – Vol. 13. – P. 6405–6416.
- 54.White D.J., LeBlanc R., Baljevic M. et al. Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) for Patients With Relapsed/Refractory and Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // Blood. – 2020. – Vol. 136, Suppl 1. – P. 45–46.
- 55.Quach H., Lasica M., Routledge D. et al. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Low-Dose Selinexor and Lenalidomide (Len) Versus Len Maintenance Post Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): ALLG MM23, Sealand. // J Clin Oncol. – Vol. 2021. – Vol. 39, Suppl 15. - Abstr TPS8055.

Сахин В.Т.¹, Крюков Е.В.², Казаков С.П.^{3,4}, Сотников А.В.²,
Гордиенко А.В.², Рукавицын О.А.³

¹Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого Минобороны России

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России

³Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минобороны России

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

СЕКРЕЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СИНТЕЗ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АНЕМИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Резюме

Цель. Сравнить секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и эритропоэтина у больных ВИЧ-инфекцией с анемией хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитной анемией (ЖДА), а также их сочетанием (АХЗ/ЖДА). Оценить влияние ИЛ-6 на синтез эритропоэтина при различных типах анемии.

Материалы и методы. Обследованы 125 пациентов с ВИЧ инфекцией: 101 с анемией (55 мужчин, 46 женщины, 39,4±9,6 лет), 24 – контрольная группа пациентов с ВИЧ инфекцией без анемии (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст 37,6±7,37 лет). У всех пациентов исследовалось число эритроцитов, концентрация гемоглобина, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), коэффициента насыщения трансферрина (КНТ), ИЛ-6 и эритропоэтина. Все пациенты с анемией после определения КНТ, СРБ, ферритина на основании критериев Van Santen and Worwood разделены на три группы в зависимости от типа анемии: 1 группа – 36 пациентов с АХЗ, 2 группа – 30 пациентов с сочетанием АХЗ/ЖДА, 3 группа – 35 пациентов с ЖДА. У количественных показателей рассчитывали медиану и межквартильный интервал (IQR). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты. В группе АХЗ выявлено меньшее число эритроцитов ($3,3(2,7-3,8) \times 10^{12}/л$), в сравнении с группой пациентов с ЖДА ($3,8(3,7-4,1) \times 10^{12}/л$). Так-

же в группе пациентов с АХЗ выявлена максимальная концентрация эритропоэтина (28,5[11,2-28,5] Ед/мл), значительно превышающая концентрацию этого показателя в группах АХЗ/ЖДА (14[8,1-16,3] Ед/мл), ЖДА (15,8[6,2-27,4] Ед/мл) и пациентов контрольной группы (6,3[4,9-7,8] Ед/мл). В группе АХЗ концентрация ИЛ-6 (36,6[11,5-51,1] пг/мл) больше в сравнении с группой АХЗ/ЖДА (9,1[5,1-11,4] пг/мл), ЖДА (6,2[1,6-7,2] пг/мл) и контрольной группой (1,8[1,5-2,2] пг/мл). В группе АХЗ наблюдалось сильное негативное влияние ИЛ-6 на эритропоэтин ($r = -0,71$), в группе АХЗ/ЖДА – умеренное негативное влияние ($r = -0,48$), а в группе ЖДА – слабое влияние.

Заключение. В ходе проведенного исследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией установлено развитие АХЗ, ЖДА и их сочетания. Для пациентов с АХЗ в сравнении с остальными группами больных с анемией показано увеличение концентрации эритропоэтина и ИЛ-6 в сочетании со сниженным числом эритроцитов ($p < 0,05$). Также доказано негативное влияние ИЛ-6 на синтез эритропоэтина. Необходимо дальнейшее изучение значения эритропоэтина и провоспалительных цитокинов в патогенезе АХЗ, а также исследование взаимосвязи между ними у пациентов с ВИЧ-инфекцией в том числе с целью улучшения результатов ее лечения.

Ключевые слова: вирус иммунного дефицита человека, анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, эритропоэтин, интерлейкин-6.

Sakhin V.T.¹, Kryukov E.V.², Kazakov S.P.^{3,4}, Sotnikov A.V.²,
Gordienko A.V.², Rukavitsyn O.A.³

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies - A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation

² Military medical academy named after of S.M. Kirov Ministry of Defense of Russian Federation

³ Main Military Hospital named after of the academician N.N. Burdenko Ministry of Defense of the Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology, FMBA of Russia

SECRETION OF INTERLEUKIN-6 AND ITS EFFECT ON ERYTHROPOIETIN SYNTHESIS IN VARIOUS TYPES OF ANEMIA IN HIV-INFECTED PATIENTS

Abstract

Aim. To compare the secretion of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin in HIV-infected patients with anemia of chronic diseases (ACD), iron deficiency anemia (IDA), as well as their combination (ACD/IDA). To evaluate the effect of IL-6 on erythropoietin synthesis in various

types of anemia.

Materials and methods. 125 patients with HIV infection were examined: 101 with anemia (55 men, 46 women, 39.4±9.6 years), 24 – a control group of patients with HIV infection without anemia (13 men, 11 women, average age 37.6±7.37 years). The number

of erythrocytes, the concentration of hemoglobin, ferritin, C-reactive protein (CRP), transferrin saturation index (TSI), IL-6 and erythropoietin were studied in all patients. All patients with anemia after determination of TSI, CRP, ferritin based on Van Santen and Worwood criteria were divided into three groups depending on the type of anemia: group 1 – 36 patients with ACD, group 2 – 30 patients with a combination of ACD/IDA, group 3 – 35 patients with IDA. The median and interquartile interval (IQR) were calculated for quantitative indicators. The reliability of differences between several unrelated groups was determined using the Kraskel-Wallis criterion.

Results. Fewer red blood cells were detected in the ACD group ($3,3(2,7-3,8) \times 10^{12}/l$), in comparison with the group of patients with IDA ($3,8(3,7-4,1) \times 10^{12}/l$). Also, in the group of patients with ACD, the maximum concentration of erythropoietin was detected ($28,5[11,2-28,5]$ Units/ml), significantly exceeding the concentration of this indicator in the ACD/IDA groups ($14[8,1-16,3]$, Units/ml), IDA ($15,8[6,2-27,4]$ Units/ml) and patients in the control group ($6,3[4,9-7,8]$ Units/ml). In the ACD group, the concentration of IL-6

($36,6[11,5-51,1]$ pg/ml) is higher in comparison with the ACD/IDA group ($9,1[5,1-11,4]$ pg/ml), IDA ($6,2[1,6-7,2]$ pg/ml) and the control group ($1,8[1,5-2,2]$ pg/ml). In the ACD group, IL-6 has a strong negative effect on erythropoietin ($r = -0,71$). A moderate negative effect of IL-6 on erythropoietin was found in the ACD/IDA group ($r = -0,48$), and a weak effect in the IDA group.

Conclusion. In the course of the study, the development of ACD, IDA and their combinations was established in patients with HIV infection. For patients with ACD, in comparison with other groups of patients with anemia, an increase in the concentration of erythropoietin and IL-6 in combination with a reduced number of red blood cells ($p < 0,05$) was shown. The negative effect of IL-6 on erythropoietin synthesis has also been proven. It is necessary to further study the importance of erythropoietin and proinflammatory cytokines in the pathogenesis of ACD, as well as to study the relationship between them in patients with HIV infection, including in order to improve its treatment.

Key words: human immune deficiency virus, anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, erythropoietin, interleukin-6.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – важная актуальная проблема современной системы здравоохранения. Развитие СПИД и ассоциированных с ним состояний существенно влияет на уровень летальности в мире [1]. Течение этого хронического инфекционного заболевания характеризуется развитием осложнений практически во всех органах и системах, чаще всего затрагивая систему кроветворения и эритропоэза, в частности [1, 2]. На частоту развития анемии существенно не повлияло даже широкое внедрение антиретровирусной терапии (АРВТ). Развитие анемии связано с увеличением числа смертельных исходов и более тяжелым течением ВИЧ-инфекции [3]. Более чем в половине случаев у ВИЧ-инфицированных больных развивается анемия хронических заболеваний (АХЗ), тогда как железодефицитная анемия (ЖДА) занимает второе место по распространенности, развиваясь по некоторым данным у 40% больных [3, 4, 5, 6]. В отличие от ЖДА, для АХЗ характерен многокомпонентный патогенез, важное значение в котором имеет влияние провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) и нарушение синтеза и биологической активности эритропоэтина [7, 8]. Число работ в которых изучалась секреция эритропоэтина у ВИЧ-инфицированных больных, а также его взаимосвязь с ИЛ-6 достаточно ограничено, а результаты противоречивы [7, 9, 10]. Высокая распространенность АХЗ у ВИЧ-больных, ее сложный патогенез и ограниченное число работ, в которых одновременно изучалась секреция эритропоэтина и ИЛ-6, а также взаимосвязь между ними, определяют высокую актуальность дальнейших исследований в

этом направлении в том числе и с целью оптимизации лечения этой анемии.

Цель исследования: сравнить секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и эритропоэтина у больных ВИЧ-инфекцией с АХЗ, ЖДА, а также их сочетанием. Оценить влияние ИЛ-6 на синтез эритропоэтина при различных типах анемии.

Материалы и методы: обследованы пациенты с ВИЧ-инфекцией, лечившиеся в специализированных отделениях ФГКУ «1586 военный клинически госпиталь» Минобороны России и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» с 2017г. по 2021г. В исследование включены 101 пациент с анемией (55 мужчин, 46 женщины, $39,4 \pm 9,6$ лет), и 24 пациента без анемии составившие контрольную группу (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст $37,6 \pm 7,37$ лет).

Анемия устанавливалась при числе эритроцитов меньше 4,0 млн/мкл, и концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин, числе эритроцитов меньше 3,8 млн/мкл, концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин [8]. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией и анемией разделены на три группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора ее развития: 1-я группа – АХЗ (36 пациентов, 19 мужчин, 17 женщин, средний возраст $41,7 \pm 11,8$ лет), 2-я группа – сочетание у одного пациента АХЗ и ЖДА (30 пациентов, 18 мужчин, 12 женщин, средний возраст $41,2 \pm 10$ лет), 3-я группа – ЖДА (35 пациентов, 16 мужчин, 24 женщины, средний возраст $35,4 \pm 7,1$ лет).

Разделение на группы больных с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen and Worwood [11, 12]:

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- АХЗ: коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) >16%, ферритин \geq 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) \geq 10 мг/л;

- ЖДА: КНТ <16%, ферритин < 30 нг/мл, СРБ <10 мг/л;

- АХЗ/ЖДА: КНТ <16%, ферритин < 100 нг/мл,

СРБ \geq 10 мг/л;

Число пациентов, их возраст в каждой группе, соотношение по полу, стадии заболевания, проводимому лечению и выраженности иммунодефицита представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов, М (LQ-UQ)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	КГ
Число больных, (%)	36 (28,8%)	30 (24%)	35 (28%)	24 (19,2%)
Соотношение мужчин и женщин	19/17	18/12	18/17	14/10
Возраст, лет	41,7 (29,9 - 53,5)	41,2 (31,2 - 51,2)	35,4 (28,3 - 42,5)	37,6 (30,2 - 44,9)
Стадия заболевания				
1 стадия	-	-	-	2 (9,5)
2Б стадия	3 (8,3%)	-	-	2 (9,5%)
3А стадия	-	3 (10%)	9 (25,7%)	18 (76%)
4А стадия	21 (58,3%)	21 (70%)	21 (59%)	2 (9,5%)
4Б стадия	-	6 (20%)	5 (14,2%)	-
4В стадия	12 (33,6%)	-	-	-
Проводимое лечение				
- ВИЧ впервые выявлен	3 (8,3%)	-	-	2 (8,3%)
- АРВТ не проводилась	12 (33,3%)	12 (40%)	13 (44%)	9 (37,5%)
- АРВТ проводилась	21 (58,3%)	18 (60%)	17 (56%)	13 (54%)
CD4+, кл. в 1 мкл, всего	37,2 (6-61)	295,8 (51-491)	406,5 (176-542)	608 (369-836)
CD4+ >500 кл. в 1 мкл	-	7 (17,5%)	9 (30%)	15 (62,5%)
CD4+ 350-499 кл. в 1 мкл	-	7 (17,5%)	10 (33%)	3 (12,5%)
CD4+ 200-349 кл. в 1 мкл	-	4 (10%)	3 (10%)	5 (20,8%)
CD4+ <200 кл. в 1 мкл	36 (100%)	22 (55%)	8 (27%)	1 (4,2%)

Примечания. АРВТ – антиретровирусная терапия, АХЗ – анемия хронических заболеваний, ЖДА – железодефицитная анемия, КГ – контрольная группа, М – медиана, т – стандартная ошибка среднего, LQ-UQ – межквартильный интервал

Группы с анемией и без анемии сопоставимы по возрасту и полу, по соотношению получавших и не получавших АРВТ. У пациентов с анемией преимущественно диагностировалась четвертая стадия ВИЧ-инфекции, тогда как у пациентов без анемии третья стадия. Также у пациентов с анемией выявили большую распространенность иммунодефицита (CD4+ <200 клеток). В исследование не включались пациенты с туберкулезом легких. Он исключался на основании физикального обследования и результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России от 2020 г. с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест системы компании Вектор Бест ЛИО-Блот ВИЧ-1,2 БЕСТ (Россия), путем подтверждения специфичности в реакции иммунного блоттинга и тест-системы ВИЧ-1 р24-антиген-ИФА-БЕСТ АО «Вектор Бест» (Россия) [13]. Иммуноферментный анализ выполнялся на комплекте оборудования для проведения ИФА, в том числе Фотометре ВБ-55 «Реал Р» «Вектор Бест-

Балтика» (Россия). Иммунодефицит оценивали по числу CD4+ лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуориметрия) с помощью проточного цитофлуориметра «FC-500» BeckmanCoulter (США). Использованы реагенты для проведения проточной цитофлуориметрии: моноклональные антитела CD8-FITC/CD4-PE/CD3-ECD IOTest 3 BeckmanCoulter (США) и моноклональные антитела CD45-PC7 IOTest 3 BeckmanCoulter (США).

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали стадию заболевания (на основании Российской клинической классификации), число CD4+ лимфоцитов в крови, наличие или отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ) [2].

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Определение уровня сывороточного железа (р.зн. – 8-32 мкмоль/л) (далее – железа), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС, р.зн. – 44-76 мкмоль/л), ферритина (р.зн. – 20-250

мкг/л), высоко чувствительного С-реактивного протеина (СРБ, р.зн. – 0-35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus Au 480», (производитель Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией. КНТ (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС (р.зн. – 20-50%). Концентрация ИЛ-6, определялась иммуноферментным методом с помощью Stat Fax 2100 (США). Концентрация эритропоэтина определялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе «ACCESS», фирмы «BeckmanCoulter» (США).

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (М), межквартильный интервал (LQ-UQ), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между несколькими несвя-

занными группами определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10 [13].

Результаты. Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией между собой, а также с контрольной группой представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы [М, LQ-UQ; p - уровень достоверности]

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	КГ	
Лейкоциты, ($10^9/л$)	5,1 (3,4-6,9)	4,8 (3,6-5,4)	4,7 (3,2-5,9)	6,9 (5,8-7,7)	$p^{1,2,3} > 0,05$
Эритроциты, ($10^{12}/л$)	3,3(2,7-3,8)	3,7(3,5-4,1)	3,8(3,7-4,1)	5(4,5-5,5)	$p^1=0,00002$ $p^2=0,00002$ $p^3 > 0,00007$
Гемоглобин (г/л)	103,8(91-117)	105,6(103-113)	102,0(98-110)	151,3(138-160)	$p^1=0,00002$ $p^2=0,00003$ $p^3=0,00002$
Тромбоциты ($10^9/л$),	213(146-191)	198,8(154-254)	179(123-233)	276,9 (206-321)	$p^1=0,02$ $p^2=0,04$ $p > 0,001$

Примечание. АХЗ – анемия хронических заболеваний, ЖДА – железодефицитная анемия, КГ – контрольная группа, М – медиана, LQ-UQ – межквартильный интервал, $p^1, 2, 3$ – уровень достоверности различий показателей между группой контроля и 1, 2, 3 группами соответственно.

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие значения эритроцитов, гемоглобина ($p < 0,05$). Также у пациентов с АХЗ число эритроцитов значимо меньше в сравнении с пациентами из группы ЖДА, что отражает более выраженное подавление эритропо-

эза в этой группе больных ($p > 0,05$).

Результаты сравнительного анализа концентраций ИЛ-6 и эритропоэтина у пациентов трех групп с анемией между собой, а также с контрольной группой представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ концентрации ИЛ-6 и эритропоэтина у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы [М, LQ-UQ; p - уровень достоверности]

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	КГ	
ИЛ-6, пг/мл	36,6 (11,5-51,1)	9,1 (5,1-11,4)	6,2 (1,6-7,2)	1,8 (1,5-2,2)	$p^1=0,00001$ $p^2=0,0001$ $p^3=0,01$
Эритропоэтин, Ед/мл	28,5 (11,2-28,5)	14 (8,1-16,3)	15,8 (6,2-27,4)	6,3 (4,9-7,8)	$p^1=0,0003$ $p^2=0,02$ $p^3=0,01$

Примечание. $p^{1,2,3}$ – уровень достоверности различий показателей между группой контроля и 1, 2, 3 группами соответственно

В группе АХЗ концентрация ИЛ-6 больше в сравнении с остальными группами. В группе АХЗ/ЖДА концентрация ИЛ-6 больше в сравнении с группой ЖДА и группой контроля. В группе ЖДА концентрация ИЛ-6 больше, чем в контрольной группе.

В группе АХЗ выявлена максимальная концентрация эритропоэтина, значительно превышающая концентрацию этого показателя в группах АХЗ/ЖДА, ЖДА и пациентов контрольной группы. У пациентов

из группы АХЗ/ЖДА и ЖДА не выявлено межгрупповых различий в отношении концентрации эритропоэтина ($p > 0,05$). Также в группах АХЗ/ЖДА и ЖДА концентрация эритропоэтина больше в сравнении с контрольной группой.

Результаты корреляционного анализа между исследуемыми цитокинами и эритропоэтином представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Корреляционный анализ между концентрациями ИЛ-6 и эритропоэтина
(r – коэффициент корреляции Спирмена)**

Показатель	Эритропоэтин, Ед/мл
Пациенты с АХЗ	
ИЛ-6, пг/мл	- 0,71
Пациенты с АХЗ/ЖДА	
ИЛ-6, пг/мл	- 0,48
Пациенты с ЖДА	
ИЛ-6, пг/мл	- 0,05

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

В группе АХЗ наблюдалось сильное негативное влияние ИЛ-6 на эритропоэтин ($r = -0,71$), в группе АХЗ/ЖДА – умеренное негативное влияние ($r = -0,48$), а в группе ЖДА – слабое влияние.

Обсуждение полученных результатов. По результатам выполненного исследования в группе АХЗ выявлена максимальная концентрация эритропоэтина и ИЛ-6 в сочетании с наименьшим числом эритроцитов в сравнении с остальными группами больных с анемией ($p < 0,05$). В связи с доказанным регулирующим влиянием эритропоэтина на эритропоэз, полученный результат отражает компенсаторное увеличение секреции эритропоэтина на фоне подавленного эритропоэза.

Высокая концентрация ИЛ-6 в группах АХЗ и АХЗ/ЖДА, а также доказанная отрицательная взаимосвязь между ИЛ-6 и эритропоэтином подтверждает важное значение этого цитокина в регуляции эритропоэза. В нескольких исследованиях у ВИЧ-инфицированных больных установлено снижение ответа эритроидных предшественников на эндогенный эритропоэтин [10]. Выявленное по результатам исследования несоответствие между высокой концентрацией эритропоэтина и сниженным числом эритроцитов в группе АХЗ, в том числе, обусловлено действием провоспалительных цитокинов. Схожие выводы ранее получены в нескольких исследованиях [14, 15, 16]. Действие цитокинов на эритропоэз опосредуется как за счет подавления синтеза эритропоэтина, так и за счет ингибирования

экспрессии его рецепторов [17, 18].

Заключение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией возможно развитие АХЗ, ЖДА и их сочетания. Для АХЗ в сравнении с ЖДА характерно подавление эритропоэза с компенсаторным увеличением секреции эритропоэтина. Также развитие АХЗ в отличие от ЖДА характеризуется более выраженным синтезом ИЛ-6, который негативно влияет на синтез эритропоэтина. Полученные результаты отражают сложный патогенез АХЗ, важное значение в ее развитии эритропоэтина и ИЛ-6. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении в том числе и с целью оптимизации подходов к коррекции АХЗ у этой категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов.

Концепция и дизайн: В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын.

Сбор, анализ данных: В.Т. Сахин, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, С.П. Казаков

Подготовка рукописи: В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, С.П. Казаков

Окончательное одобрение рукописи: О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. WHO. Report on the Global AIDS Epidemic. In: UNAIDS, editor. Switzerland; 2019.
2. Клинические рекомендации – ВИЧ-инфекция у взрослых – 2020г. (16.02.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
3. Ezeamama A.E., Sikorskii A., Bajwa R.K. et al. Evolution of anemia types during antiretroviral therapy—implications for treatment outcomes and quality of life among HIV-infected adults // *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11, N 4. - P. 755.
4. Shet A., Bhavani P.K., Kumarasamy N. et al. Anemia, diet and therapeutic iron among children living with HIV: a prospective cohort study // *BMC Pediatr*. - 2015. - Vol. 15. -P. 164.
5. Kupka R., Msamanga G.I., Mugusi F. et al. Iron status is an important cause of anemia in HIV-infected Tanzanian women but is not related to accelerated HIV disease progression // *J Nutr*. - 2007. - Vol. 137, 10. - P. 2317–2323.
6. Frosch A.E.P. Iron deficiency is prevalent among HIV-infected Kenyan adults and is better measured by soluble transferrin receptor than ferritin / A.E.P. Frosch, G. Ayodo, E.O. Odhiambo, K. Ireland, J. Vulule, S.E. Cusick // *Am J Trop Med Hyg*. - 2018. - Vol.99, N 2. - P. 439–444.
7. Ganz T. Anemia of Inflammation // *The New England Journal of Medicine*. - 2019. - Vol. 381, N12. - P. 1148-1157.
8. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. – М.: СИМК, 2017. – 228 с.
9. Kuhrt, D.; Wojchowski, D.M. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 3536–3541.
10. De Luca A, Teofili L, Antinori A, et al. Hematopoietic CD34+ progenitor cells are not infected by HIV-1 in vivo, but show impaired clonogenesis. // *Br J Haematol*. – 1993. – Vol. 85. – P. 20–24.
11. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia // *Arthritis Rheum*. - 2011. - Vol.63, N 12, P. 3672-3680.
12. Worwood M. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. - 2011. - P. 175-200.
13. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
14. Camacho, J., Poveda, F., Zamorano, A.F. et al. Serum erythropoietin levels in anaemic patients with advanced human immunodeficiency virus infection // *British Journal of Haematology*. - 1992. - Vol. 82. - P. 608–614.
15. Kreuzer K.A. J. K. Rockstroh, Jelkmann W. et al. Inadequate erythropoietin response to anaemia in HIV patients: relationship to serum levels of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors // *British Journal of Haematology*. - 1997. - Vol. 96. - P. 235–239.
16. Сахин В.Т. Крюков Е.В., Казаков С.П. с соавт. Сравнительный анализ секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма при различных типах анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. - 2023. - Т. 25, 2. - С. 112-123.
17. Parinitha S, Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count // *Australas Med J*. - 2012. - Vol. 5, N 3. P. 157–162.
18. Libregts S.F. Chronic IFN-g production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/ PU.1 axis / S.F. Libregts, L. Gutiérrez, A.M. de Bruin // *Blood*. - 2011. - Vol.118, N 9. - P. 2578-2588.

Касьянов А.Д.¹, С.С. Бессмельцев С.С.^{1,2}, Левин А.Д.³

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ФГБУ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений», Москва

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

Резюме

Донорская кровь и ее компоненты могут содержать клеточные фрагменты из различных клеток, в первую очередь из активированных тромбоцитов. Выполняя роль врожденных иммунных клеток и основных участников процесса свертывания крови, тромбоциты меняют форму и генерируют микро-частицы. Тромбоцитарные микро-частицы усиливают формирование межклеточных контактов и способствуют развитию воспалительных реакций. Взаимодействуя с лейкоцитами, микро-частицы тромбоцитов повышают их адгезивность, активируют процесс взаимодействия нейтрофильных гранулоцитов как с эндотелиальными клетками, так и с тромбоцитами. При воспалительных и тромботических состояниях количество образуемых микро-частиц существенно увеличивается. Образование тромбоцитарных микро-частиц способствует им-

мунным реакциям из-за высокого содержания в них провоспалительных цитокинов, различных хемокинов и липидных медиаторов.

Обнаружение микро-частиц на основе динамического рассеяния света (ДРС) позволит отличать активированные (с высоким содержанием микро-частиц) от неактивированных (с низким содержанием микро-частиц) тромбоцитов при переливании и оптимизировать использование этого дефицитного компонента крови. Рациональный подход к переливанию концентрата тромбоцитов с учетом степени активации позволит сократить объем заготовки и общее количество профилактических трансфузий КТ, дифференцировать дефицитные компоненты для профилактических и лечебных трансфузий.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, микро-частицы, динамическое светорассеяние, рефрактерность.

Kasyanov A.D.¹, Bessmeltsev S.S.^{1,2}, Levin A.D.³

¹FSBI "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency", St. Petersburg

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

³FSBI "All-Russian Research Institute Optical and Physical Measurements Research Institute", Moscow

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGICAL APPROACH TO THE EVALUATION OF THE QUALITY AND SAFETY OF PLATELETS BY THE METHOD OF DYNAMIC LIGHT SCATTERING

Abstract

Donor blood and its components may contain cell fragments from various cells, primarily from activated platelets. Acting as innate immune cells and major participants in the blood clotting process, platelets change shape and generate microparticles. Platelet microparticles enhance the formation of intercellular contacts and promote inflammatory responses. Interacting with leukocytes, platelet microparticles increase their adhesiveness, activate the process of interaction of neutrophil granulocytes with both endothelial cells and platelets. In inflammatory and thrombotic conditions, the number of formed microparticles increases significantly. The formation of platelet microparticles contributes to immune responses

because of their high content of pro-inflammatory cytokines, various chemokines and lipid mediators.

The detection of microparticles based on dynamic light scattering (DLS) will allow us to distinguish activated (high microparticle content) from inactivated (low microparticle content) platelets during transfusion and optimize the use of this scarce blood component. Rational approach to platelet concentrates transfusion taking into account the degree of activation will allow to reduce the volume of procurement and the total number of prophylactic CT transfusions, to differentiate deficient components for prophylactic and therapeutic transfusions.

Keywords: platelet concentrate, microparticles, dynamic light scattering, refractoriness.

Введение. Среди всех микро-частиц, находящихся в крови, тромбоцитарные микро-частицы (ТМЧ) являются наиболее многочисленными [1]. ТМЧ состав-

ляют около 70–90% от общего числа таковых. Растет научный и клинический интерес к физиологической роли, которую играют тромбоцитарные микро-ча-

стицы [2]. ТМЧ представляют собой фрагменты размером 0,1–1 мкм, выделяемые из плазматических мембран тромбоцитов, которые подвергаются активации, стрессу или апоптозу. Они имеют структуру на основе фосфолипидов и экспрессируют функциональные рецепторы из мембран тромбоцитов. Являясь наиболее распространенными микрочастицами в крови, ТМЧ экспрессируют прокоагулянт фосфатидилсерин и, вероятно, дополняют, если не усиливают, функции тромбоцитов в гемостазе, тромбозе, онкологическом процессе и воспалении, но также действуют как стимуляторы регенерации тканей. Их размер и структура делают ТМЧ незаменимыми во взаимодействии между тромбоцитами и клетками в качестве инструмента доставки переносимых тромбоцитами биологически активных молекул, включая факторы роста, другие сигнальные молекулы и микро(ми)РНК. Таким образом, ТМЧ могут представлять патофизиологическую угрозу или пользу для клеточной среды при взаимодействии с кровеносной системой. Также появляется все больше доказательств того, что выработка ТМЧ запускается во время донации, разделения на компоненты и хранения крови, что может привести к тромботическим и воспалительным побочным эффектам у реципиентов. Оценка ТМЧ требует строгих преаналитических и аналитических процедур, чтобы избежать генерации артефактов и обеспечить точную оценку количества, перераспределения размера и функциональных свойств этих микрочастиц.

Точная характеристика ТМЧ требует тщательной подготовки образцов для исследования, чтобы избежать экспериментальных артефактов. Кроме того, при оценке ТМЧ должен быть сделан разумный выбор аналитических методов, сочетающих методики, характеризующие клеточное происхождение, численность, размер и функциональную активность микрочастиц [3].

Показатель содержания микрочастиц как фрагментации и гетерогенности тромбоцитов может соответствовать требованиям к универсальному показателю качества для производства, хранения, жизнеспособности, функции и совместимости тромбоцитов [4, 5]. Гетерогенность концентратов тромбоцитов с учетом степени активации по микрочастицам дает возможность корректировать процесс заготовки, а также дифференцировать КТ для профилактических и лечебных трансфузий.

В качестве экспресс-метода, позволяющего оперативно контролировать содержание микрочастиц в концентратах тромбоцитов, было предложено использовать динамическое рассеяние света (ДРС). Это достаточно эффективный метод измерения размеров и распределения по размерам частиц в жидкости. В анализаторах ДРС непосредственно измеряется зависимость от времени интенсивности лазерного излучения, рассеянного взвешенными в жидкости частицами. По этой зависимости восста-

навливается распределение частиц в координатах «диаметр частиц – относительная интенсивность излучения, рассеянного частицами данного диаметра» (распределение по интенсивности). На таких распределениях выделяют две области – в интервале от 0,05 до 0,5 мкм, соответствующую микрочастицам и в области от 1 до нескольких мкм, соответствующую тромбоцитам. На этом принципе основана оценка концентратов тромбоцитов с помощью специализированного ДРС анализатора ThromboLUX, выпускавшегося канадской фирмой LightIntegra Technology. Показана хорошая корреляция оценок состояния тромбоцитов и микрочастиц, полученных по методике ThromboLUX, с данными проточной цитометрии и электронной микроскопии. В обзорной статье [6] на основании анализа большого количества экспериментальных и клинических данных сделан вывод, что содержание микрочастиц может быть достаточно универсальным индикатором, позволяющим оценить качество тромбоцитов в концентрате и правильно определить категорию больных, для которых данный концентрат является оптимальным. Методика ThromboLUX применялась в США и Канаде, в частности, для сравнительного анализа качества концентратов тромбоцитов, полученных у разных доноров или разными способами из крови одного донора.

Цель исследования. Разработка методического подхода с использованием динамического рассеяния света для анализа содержания микрочастиц в концентратах тромбоцитов.

Материалы и методы. Образцы КТ для исследований предоставлялись Центром крови ФМБА России. КТ получали из цельной донорской крови методом афереза в добавочном растворе, при этом проводили лейкоредукцию. Каждый образец передавался в двух аликвотвах – до и после патогенредукции. Объем каждого образца составлял около 210 мл, содержание тромбоцитов в образце превышало 2×10^{11} клеток.

Измерение размеров ТМЧ частиц в образцах концентратов тромбоцитов выполняли методом динамического рассеяния света, основанном на определении коэффициента диффузии микрочастиц в жидкости путем анализа характерного времени флуктуации интенсивности рассеянного света в объеме, содержащем микрочастицы в растворе.

На рисунке 1 приведена оптическая схема измерения размеров частиц в жидкости методом динамического рассеяния света.

Для измерений методом ДРС использовался анализатор «Zetasizer Nano ZS» фирмы «Malvern»), предназначенный для измерений размеров и дзета-потенциала частиц и макромолекул в жидких средах, приведенный на рисунке 2.

В этом анализаторе реализована схема обратного рассеяния, то есть угол рассеяния составляет 173° , при этом сбор рассеянного излучения осуществлял-

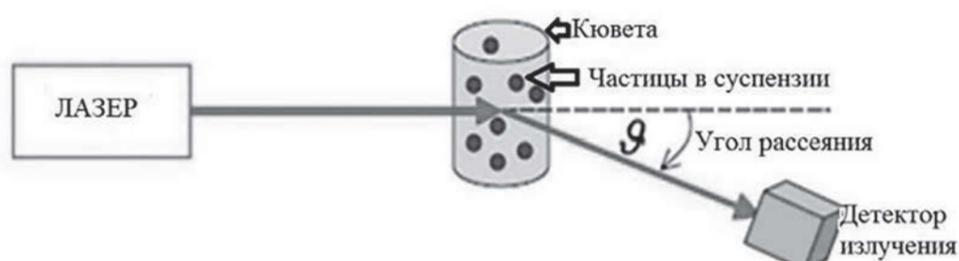


Рисунок 1. Оптическая схема измерения размеров частиц методом динамического рассеяния света

ся вблизи передней поверхности кюветы. Это дает возможность работать с сильно поглощающими растворами, какими являются КТ. В этой связи была предложена методика определения микрочастиц в КТ с помощью динамического рассеяния света (ДРС) с помощью специализированного ДРС анализатора, разработанного компанией LightIntegra Technology Inc., Канада.

Методика предусматривает отбор пробы КТ в капиллярную кювету и измерение распределения частиц в координатах «диаметр-относительная интенсивность рассеяния». При использовании методики ThromboLUX с тестируемым концентратом тромбоцитов проводят три измерения при температуре 37 °С, затем охлаждают до 20 °С, затем снова нагревают до 37 °С. По распределениям размеров частиц, полученным в результате этих измерений, вычисляют интегральный показатель TLScore, характеризующий долю микрочастиц в концентрате тромбоцитов, устойчивость концентрата к температурному стрессу и способность восстанавливаться после него.

Таким образом, фактор TLScore получается путем суммирования трех слагаемых, каждое из которых тем больше, чем больше тромбоцитов и меньше микрочастиц. Значения этого фактора находятся в пределах от 0 до 40 [7].

Результаты. Исследовано 22 образца аферзных

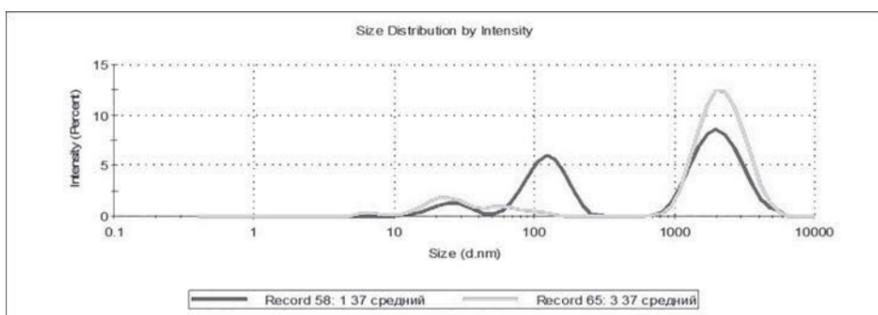
КТ. На рисунке 3 представлены примеры распределений размеров частиц в КТ в координатах «диаметр – интенсивность», измеренных в стандартной флуориметрической кювете и микрокювете. На каждом из графиков представлены результаты 5 параллельных измерений.

На этих рисунках на верхней кривой показаны распределения с малым числом микрочастиц, а нижней кривой – с достаточно большим числом микрочастиц. Видно, что на распределениях, измеренных в микрокювете, более явно видны пики трех ожидаемых видов: от экзосом (в интервале диаметров от 10 до 100 нм), от микрочастиц тромбоцитарного происхождения (в интервале от 50 до 500 нм) и от тромбоцитов (в интервале от 1000 до 5000 нм). С учетом перспектив практического использования разрабатываемого метода, основной объем измерений проводился с использованием микрокювет при объеме дозирования 100 мкл. При этом воспроизводимость получаемых результатов существенно зависела от исследуемого образца. На рисунке 4 в качестве примера хорошей воспроизводимости приведены результаты трех параллельных измерений распределений для образца КТ при температуре 37 °С.

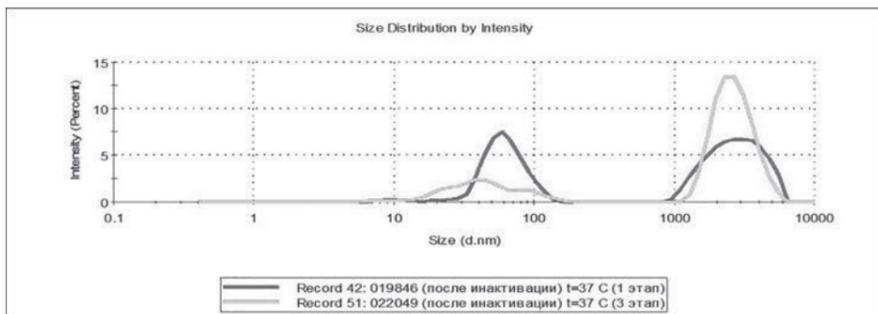
Среди исследованных образцов были КТ как с низким, так и с высоким относительным содержанием микрочастиц. Примеры таких распределений приведены на рисунках 5 и 6.



Рисунок 2. Анализатор размера частиц и дзета-потенциала Malvern Zetasizer Nano ZS.



а) в стандартной флуориметрической кювете



б) в микрокювете

Рисунок 3. Примеры распределений коллоидных частиц в КТ

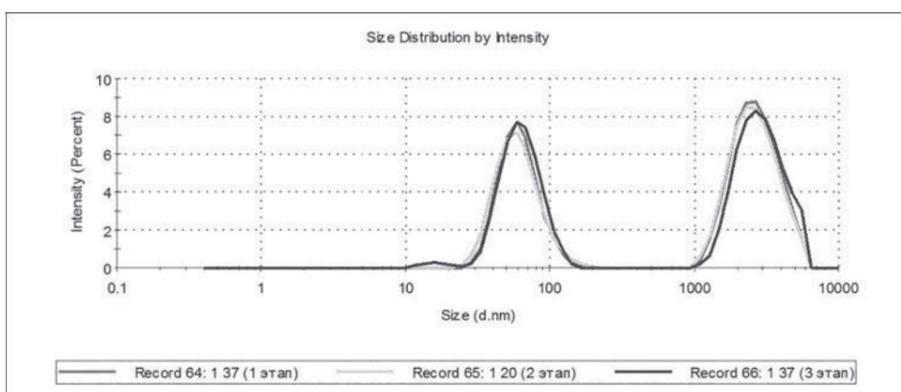


Рисунок 4. Результаты трех параллельных измерений распределений по интенсивности

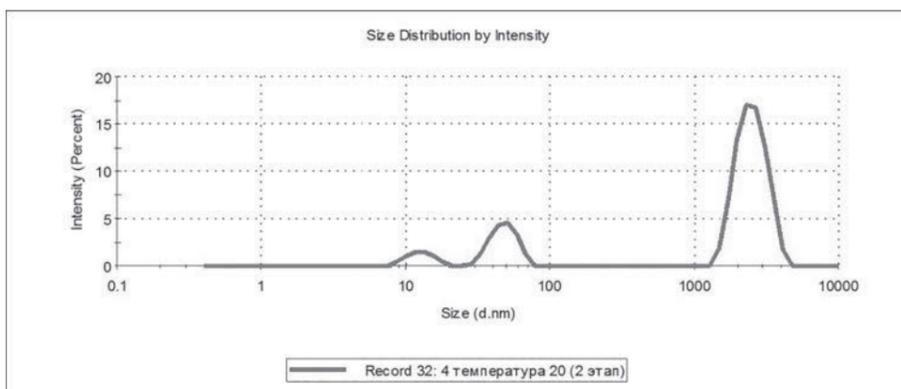


Рисунок 5. Пример распределения с относительно низким содержанием микрочастиц, измеренного при температуре 20 °С, первый (слева) пик соответствует экзосомам, второй – микрочастицам тромбоцитарного происхождения, третий – тромбоцитам

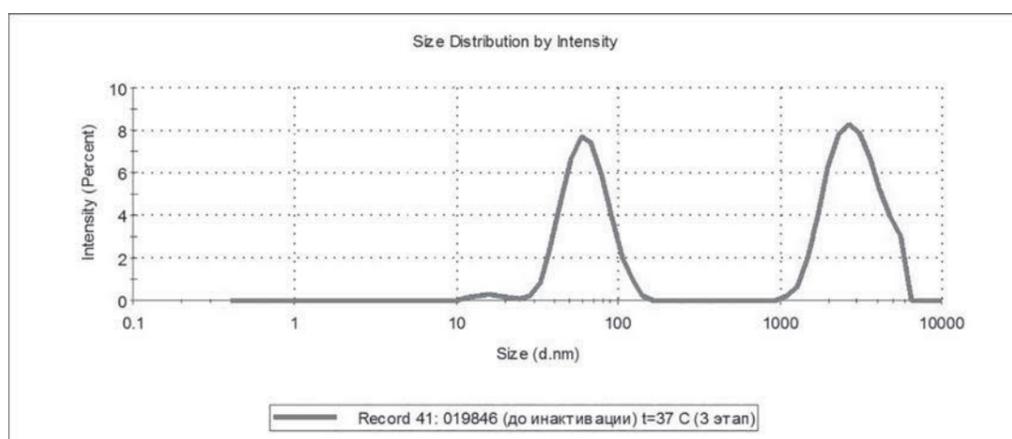


Рисунок 6. Пример распределения с относительно высоким содержанием микрочастиц, измеренного при температуре 37 °С.

Методика ThromboLUX предусматривает вычисление по результатам трех измерений распределений частиц КТ методом ДРС показателя качества ThromboLUX Score. С учетом результатов проведенных измерений, указанный критерий имеет следующие недостатки:

1) Жестко заданные граничные значения по шкале радиусов (диаметров), соответствующие пику микрочастиц и пику тромбоцитов. Как показывают полученные результаты измерений, эти границы могут быть достаточно подвижными, игнорирование этого обстоятельства приведет к неправильной оценке относительного вклада микрочастиц и тромбоцитов в интенсивность рассеянного излучения;

2) При вычислении ThromboLUX Score для каждого пика используется только значение его максимума, при этом форма пика вообще не учитывается. Для разных распределений частиц формы пиков могут существенно различаться, что также необходимо учитывать при оценке относительных вкладов микрочастиц и тромбоцитов.

3) С учетом отмеченных недостатков предлагается более информативный критерий оценки содержания микрочастиц в КТ, по соотношению площадей пиков, соответствующих микрочастицам и тромбоцитам. Этот критерий описывается формулой

$$SqRatio = \frac{\int_{x_{ТРОМБ\ мин.}}^{x_{МЧ\ макс.}} I(x) dx}{\int_{x_{ТРОМБ\ мин.}}^{x_{ТРОМБ\ макс.}} I(x) dx} \cdot$$

Здесь x – текущие значения диаметров, I – интенсивность рассеянного излучения, $x_{ТРОМБ\ мин.}$, и $x_{ТРОМБ\ макс.}$ – соответственно минимальные и

максимальные значения диаметров, ограничивающие пик тромбоцитов, $x_{МЧ\ мин.}$ и $x_{МЧ\ макс.}$ – аналогичные значения диаметров, ограничивающие пик микрочастиц.

Значения SqRatio вычисляются на каждой из стадий измерения образца КТ, предусмотренных методикой ThromboLUX (в исходном состоянии при 37 °С, при снижении температуры до 20 °С и после повторного нагрева до 37 °С). Эти значения характеризуют, соответственно:

- содержание микрочастиц тромбоцитарного происхождения (ТМЧ) в образце КТ;
- устойчивость данного образца КТ к температурному стрессу;
- способность к восстановлению после стресса.

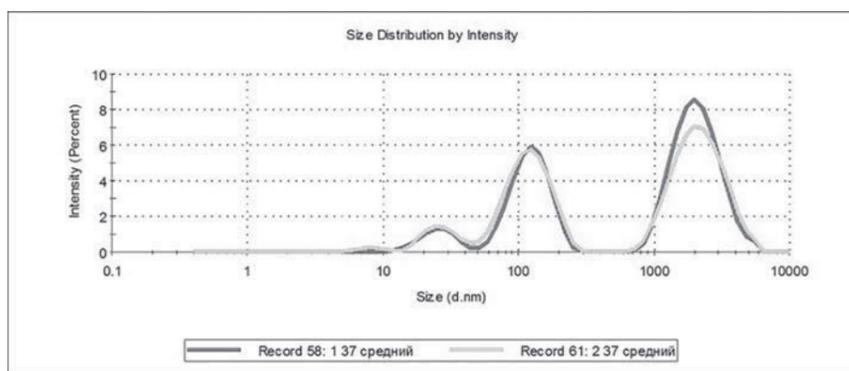
Чем больше значение SqRatio в данном образце КТ, тем больше в нем содержание ТМЧ, и, соответственно, тем выше гетерогенность и функциональная способность тромбоцитов.

Для иллюстрации предложенного критерия ниже приводятся данные, полученные для образцов КТ, приготовленных из крови двух разных доноров, до и после процедуры патогенредукции (ПР). На рисунке 7 приведены распределения частиц, полученные в исходном состоянии КТ, при температуре 37 °С.

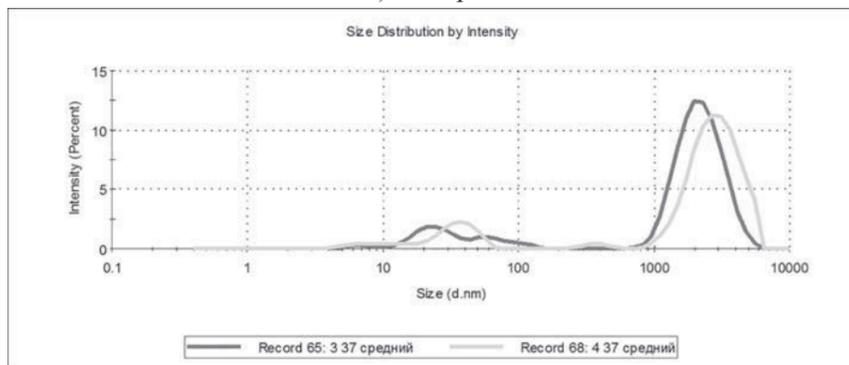
а) донор 1, б) донор 2. На каждом из графиков красным цветом приведены данные, полученные для образца до патогенредукции, а зеленым – после этой процедуры.

В ходе работы составлена компьютерная программа, осуществляющая расчеты по предложенному критерию. На данной стадии граничные значения диаметров индивидуально выбирались для каждого распределения. В настоящее время это делается вручную, в дальнейшем будет выбран формализованный критерий, позволяющий осуществлять это выбор с помощью компьютерной программы.

В таблице 1 приведены результаты расчетов по данным, приведенным на рисунке 7, как крите-



а) донор 1



б) донор 2

Рисунок 7. Распределения частиц в КТ, полученных из крови двух доноров.

Примечание. На каждом из графиков приведены данные, полученные для образца до патогенредукции и после этой процедуры.

рия TLScore, так и предложенного выше критерия SqRatio. Из сопоставления распределений частиц, приведенных на рисунке 7, следует, что в КТ, приготовленном из крови донора 1, значительно больше ЧМТ, чем в КТ от донора 2. Следовательно, КТ от

донора 1 более гетерогенен и менее функционален по клеточному составу, чем КТ от донора 2. Это подтверждается и сравнением критериев, приведенных в таблице.

Таблица 1.

Сопоставление критериев оценки КТ по распределениям частиц

Сведения об образце	TLScore	По соотношению площадей пиков SqRatio			
		37 °С первичный	20 °С	37 °С вторичный	Среднее по трем температурам
Донор 1 до ПР	9,8	56,28	63,62	59,81	59,9
Донор 1 после ПР	8,6	67,02	77,17	69,79	71,3
Донор 2 до ПР	19,4	5,98	4,99	3,28	4,75
Донор 2 после ПР	19,1	1,09	1,4	0,82	1,1

«Порог отсечки» по степени активации критерию TL Score составляет в разных лабораториях, от 12 до 16 [7]. Тромбоциты в КТ и низкими значениями TL Score гетерогенны, более функциональны, но менее жизнеспособны, чем клетки в КТ с высокими значениями этого показателя. Таким образом, КТ из крови донора 1 целесообразно использовать для

лечебных трансфузий, а КТ донора 2 пригоден для профилактических переливаний. Такие же выводы следуют из оценок по критерию SqRatio – низкие значения этого критерия для образцов от донора 2 свидетельствуют о низкой гетерогенности и хорошей жизнеспособности, и, наоборот, высокие значения SqRatio для КТ от донора 1 показывают высокую

функциональность, но низкую жизнеспособность тромбоцитов в этом компоненте.

Таким образом, нами проведено исследование с целью выяснения возможностей достоверной оценки содержания микрочастиц в КТ и экспресс-контроля качества этих концентратов методом ДРС. Воспроизведена используемая в этих целях в ряде стран (Канада, США) методика ThromboLUX. При этом использовался анализатор размеров частиц MalvernZetasizer NanoZS, в котором реализована схема обратного рассеяния (угол рассеяния 173°). Измерения проводились в стандартных флуорометрических кюветах и в микрокюветах при объеме дозирования 100 мкл.

На измеренных распределениях частиц в КТ надежно идентифицируются пики, обусловленные экзосомами, микрочастицами тромбоцитарного происхождения и самими тромбоцитами. Показана возможность оперативной оценки качества КТ по распределениям частиц.

Показаны ограничения критерия TL Score, используемого в методике ThromboLUX для оценки качества КТ по распределениям частиц, измеренным методом ДРС. Предложен новый критерий, использующий отношение площадей под пиками, соответствующими микрочастицам тромбоцитарного происхождения и тромбоцитам. При этом границы этих пиков не задаются как жестко фиксированные, а определяются, исходя из особенностей конкретного распределения частиц. Предложенный критерий позволяет более полно использовать информацию, со-

держивающуюся в измеренных распределениях частиц.

Заключение

Управление запасами тромбоцитов, основанное на анализе содержания тромбоцитов и тромбоцитарных микрочастиц в концентратах тромбоцитов, является перспективной стратегией в области повышения эффективности и безопасности трансфузионной терапии [8]. С помощью обнаружения микрочастиц на основе метода светорассеяния можно оперативно дифференцировать активированные компоненты (с высоким содержанием микрочастиц) и не активированные (с низким содержанием микрочастиц) при переливании, и тем самым оптимизировать использование высоко востребованного компонента крови – аферезного концентрата тромбоцитов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Diamant, M.E. Tushuizen, A. Sturk et al. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? // Eur J Clin Invest. – 2004. - Vol. 34, No 6. – P. 392-401.
2. T. Burnouf, H.A. Goubran, M.-L. Chou. Platelet microparticles: detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine // Blood Rev. – 2014. – Vol. 28, No 4. – P.155–166.
3. F. Momen-Heravi, L. Balaj, S. Alian et al. Alternative methods for characterization of extracellular vesicles // Front Physiol 2012. – Vol.3. – P. 354.
4. L. Johnson, M.C. Reade, R.A. Hyland et al. In vitro comparison of cryopreserved and liquid platelets: potential clinical implications // Hyland Transfusion. – 2015. – Vol. 55, No 4. – P. 838–847.
5. L. Johnson, S. Tan, B. Wood et al. Refrigeration and cryopreservation of platelets differentially affect platelet metabolism and function: a comparison with conventional platelet storage conditions // Transfusion. 2016. –Vol. 56, No 7. – P. 1807–1818.
6. Labrie A. et al. Characterization of platelet concentrates using dynamic light scattering //Transfusion Medicine and Hemotherapy. – 2013. – Vol. 40. – №. 2. – P. 93-100.
7. Nicola Dewland. Does an Objective Laboratory Measurement of Platelet Quality Correlate with Clinical Efficacy?// Thesis, Oxford Brookes University, 2017. – P. 51-56.
8. E. Maurer-Spurej, K. Chipperfield, Could Microparticles Be the Universal Quality Indicator for Platelet Viability and Function// Journal of Blood Transfusion, 2016: 140239.

ТЯЖЕЛАЯ АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID 19: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
² СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»

Резюме. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) является одним из наиболее частых гематологических осложнений инфекции COVID-19. В статье описан случай тяжелой АИГА, которая развилась у пожилого мужчины через несколько дней после инфицирования SARS-CoV-2 и была купирована глюкокортикостероидами в виде пульс-терапии и

per os. Ремиссия АИГА сохраняется в течение 3 лет. Обсуждаются патогенез, клинические и лабораторные данные, принципы и результаты лечения АИГА у больных с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, инфекция COVID-19

Bogdanov A.N.^{1,2}, Bedrina N.S.², Kustovsky N.V.²

SEVERE AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA IN COVID 19 INFECTION: A CASE REPORT

¹ Saint Petersburg state University
² City hospital No. 40, 197701, Saint Petersburg, Sestroretsk

Abstract. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is one of the most common hematological complications of COVID-19 infection. The article presents a case of severe AIHA, which has developed in an elderly man several days after infection with SARS-CoV-2 and was treated with glucocorticosteroids in the form of pulse therapy

and per os. Remission of AIHA persists for 3 years. The literature review discusses the pathogenesis, clinical and laboratory dates, principles and results of treatment of AIHA in patients with COVID-19 infection.

Key words: autoimmune hemolytic anemia, COVID-19 infection

С самого начала пандемии COVID-19 появились сообщения об аутоиммунных проявлениях и последствиях этой инфекции. Наиболее частыми аутоиммунными заболеваниями при коронавирусной инфекции являются синдром Гийена-Барре, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), болезнь Кавасаки и аутоиммунный тиреоидит [1]. Приводим описание тяжелой АИГА у больного инфекцией SARS-CoV-2 и анализ данных литературы.

Описание клинического случая.

Пациент А., 65 лет, поступил в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» 13.03.2021г. с жалобами на общую слабость, малопродуктивный кашель, головную боль, повышение температуры тела до 37,5 оС с 02.03.2021г. При ПЦР 03.03.2021г. выявлена РНК COVID-19. В течение 5 дней до госпитализации принимал азитромицин по 500 мг в сутки. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь II стадии, данных об анемии или наследственной патологии нет.

При поступлении состояние пациента средней тяжести. Субиктеричность склер. Печень и селезенка не пальпируются, физикальные данные без особенностей.

Клинический анализ крови при поступлении: гемоглобин 124 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}$ /л лейкоциты

$11,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 362×10^9 /л. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки 15.03.2021г. выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (высокой вероятности вирусной этиологии, КТ-2). С 15.03.2021г. отмечено окрашивание мочи в темно-красный цвет. Клинический анализ мочи от 16.03.2021г.: цвет – коричневый, белок – 0,7 г/л, реакция на кровь – 10 мг/л, эритроциты – 74 эр/мкл. В клиническом анализе крови от 15.03.2021г. гемоглобин 103 г/л, эритроциты $3,32 \times 10^{12}$ /л, MCV 99,7 фл, MCH 31 пг, лейкоциты $12,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 404×10^9 /л. При автоматическом подсчете лейкоцитарной формулы патологии не выявлено. Биохимические исследования от 16.03.2021г.: АЛТ – 84 U/l, АСТ – 138 U/l, общий билирубин – 74,4 мкмоль/л, прямой билирубин 16,4 мкмоль/л, креатинин – 173 мкмоль/л, мочевины 13,8 ммоль/л, СРБ – 22,3 мг/л. По данным УЗИ и МСКТ органов брюшной полости 16.03.2021г. размеры печени и селезенки в пределах нормы. ФГДС 17.03.2021г.: эритематозная гастропатия.

В динамике снизилась концентрация гемоглобина (17.03: 80 г/л, 18.03: 66 г/л), повысилось количество лейкоцитов до $15,9-22,3 \times 10^9$ /л, и тромбоцитов до $416-428 \times 10^9$ /л, выявлены сдвиг в лейкоцитарной формуле до единичных метамиелоцитов и миелоцитов и нарастающий ретикулоцитоз (17.03: 4,48% и

98 x10⁹/л, 18.03: 16,05% и 329 x10⁹/л). Антиэритроцитарные антитела не обнаружены. При биохимическом исследовании – повышение билирубина (общий билирубин 84 мкмоль/л, прямой 14 мкмоль/л), трансаминаз (АЛТ – 68 U/l, АСТ – 83 U/l), креатинина (168 мкмоль/л). Проведение лабораторного контроля осложнялось наличием гемолиза в образцах крови, что делало невозможным проведение ряда исследований, в частности оценки системы гемостаза и уровня ЛДГ.

Диагностирована АИГА тяжелой степени и острое повреждение почек 1-й стадии (концентрация креатинина до развития АИГА в норме). Нарастание уровня лейкоцитов расценено как проявление лейкоцитарной реакции на фоне гемолитической анемии. С 18.03.2021г. назначена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг 1 р/д в/в капельно в течение 3-х дней. С учетом признаков гемической гипоксии выполнена гемотранфузия, осложнений не отмечалось. После пульс-терапии переведен на прием метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки (75 мг), получал также инфузионную и кардиотропную терапию.

Анализ коагулограммы удалось выполнить 22.03.21г. (ранее в образцах крови отмечался гемолиз). Отмечено повышение уровня Д-димера до 13,58 мкг/мл. При повторных УЗИ сосудов нижних конечностей признаков тромбоза не выявлено, повышение Д-димера расценено как проявление гиперкоагуляционного синдрома у больного коронавирусной инфекцией, осложненной АИГА.

По данным ЭхоКГ органической патологии не выявлено, СДЛА 36 мм рт. ст. При компьютерной томографии органов грудной клетки 23.03.21г. отмечен регресс инфильтративных изменений (КТ-1), пациент переведен в терапевтическое отделение.

На фоне лечения отмечено постепенное улучшение лабораторных показателей. В анализах крови перед выпиской: гемоглобин 98 г/л, лейкоциты 8,2 x10⁹/л, тромбоциты 176 x10⁹/л, ретикулоциты 3,8% (119 x10⁹/л), АСТ 38U/l, АЛТ 40 U/l, билирубин общий 25,6 мкмоль, билирубин прямой 7,3 мкмоль/л, креатинин 148 мкмоль/л, ЛДГ 340 U/l.

Выписан из стационара 02.04.2021г. с рекомендацией продолжить прием метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки. Амбулаторно продолжалось лечение глюкокортикостероидами под наблюдением гематолога в течение 4-х месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены препарата.

При анализах крови в течение 3-х лет концентрация гемоглобина 132-145 г/л, количество ретикулоцитов, уровень билирубина и ЛДГ в норме, креатинин 125-135 мкмоль/л (СКФ 45-58 мкмоль/л). Диагностирована ремиссия АИГА в сочетании с хронической болезнью почек 3а стадии как исходом острого повреждения почек.

Обсуждение.

Одним из наиболее частых осложнений инфек-

ции COVID-19 является АИГА. Через год после начала пандемии сообщалось о 22 больных АИГА [2], к концу 2023 года зарегистрировано 39 случаев АИГА, ассоциированных с коронавирусной инфекцией [3].

Основной механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки – связывание вирусного шиповидного белка Spike с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), прежде всего, в эпителиальных клетках легких, проксимальных почечных канальцах, сердце и мозге. Это вызывает острый иммунный ответ, воспалительные реакции и цитокиновый шторм [4]. Вирус может вызывать многочисленные проявления, в том числе АИГА [5].

Описаны различные патогенетические механизмы развития АИГА при коронавирусной инфекции.

Прежде всего, как и при других видах АИГА, характерно образование тепловых или холодных аутоантител к эритроцитам [4, 6]. Наряду с этим, описано несколько типов прямого воздействия вируса COVID-19 на эритроциты с развитием гемолиза [4].

Тропизм вируса к эритроцитам связан с CD147 (басигин или индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса EMMPRIN), трансмембранным гликопротеином, экспрессируемым в эритроцитах [7]. CD147 способствует проникновению SARS-CoV-2 в эритроциты, что приводит к нарушению регуляции сигнального пути CD147-циклофилин А и развитию гемолиза [8]. Вирусная нагрузка индуцирует внутриэритроцитарный окислительный стресс, что увеличивает чувствительность эритроцитов к повреждению [9], возможно также прямое повреждение эритроцитов при взаимодействии SARS-CoV-2 и CD147 [10]. Эти факторы на фоне воспалительной реакции вызывают структурные изменения мембран эритроцитов и активацию комплемента с высоким риском развития гемолиза [11].

Триггером АИГА при коронавирусной инфекции может быть молекулярная мимикрия анкирина 1 и вирусного белка Spike. Анкирин 1 (ANK-1) – белок эритроцитов, который обеспечивает связь мембранных белков и цитоскелета эритроцитов и играет основную роль в патогенезе наследственного микросфероцитоза [12]. Анкирин и вирусный белок Spike имеют идентичный иммуногенно-антигенный эпипептид, что может способствовать перекрестной реактивности [13].

Имеет значение в развитии АИГА при коронавирусной инфекции взаимодействие SARS-CoV-2 с белком Band 3 – основным белком мембраны эритроцитов, который обеспечивает их механическую поддержку и газотранспортную функцию [4]. Связывание белка Spike SARS-CoV-2 с Band 3 нарушает функцию транспорта кислорода, вызывая тяжелую гипоксию и метаболические изменения, которые увеличивают риск повреждения эритроцитов и развития гемолиза [14, 15].

Наконец, SARS-CoV-2 снижает антиоксидантные свойства эритроцитов, в том числе активность

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что также повышает риск развития гемолиза [11].

Таким образом, развитие АИГА при коронавирусной инфекции может быть обусловлено как прямым повреждением эритроцитов (опосредованным CD147, белком Band 3, молекулярной мимикрией), так и косвенным, через индукцию аутоантител против мембраны эритроцитов [4].

Чаще АИГА развивается после выявления коронавирусной инфекции, возможно и одновременное развитие симптомов COVID-19 и АИГА [3, 16]. Описано развитие АИГА после вакцинации от COVID-19 [17]. Большинство больных АИГА при коронавирусной инфекции – люди пожилого и старческого возраста, имеющие значимую коморбидную патологию (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек), во всех случаях при КТ органов грудной клетки выявляется поражение легких [18].

Среднее время между первыми симптомами COVID-19 и АИГА составляет 9 дней, средняя концентрация гемоглобина при постановке диагноза АИГА – 70 г/л [18]. Более низкий уровень гемоглобина ассоциируется с ухудшением прогноза и увеличением летальности [19]. Во всех случаях при развитии АИГА имеются лабораторные признаки гемолиза и повышение уровня маркеров воспаления, при идентификации механизма АИГА в большинстве случаев выявляются тепловые антитела, реже – холодовые [18]. Положительный антиглобулиновый тест выявляется у 46% пациентов с COVID-19, значительно чаще, чем у пациентов без COVID-19, и коррелирует с тяжестью анемии [20].

Lazarian G. и соавторы у 4 из 7 больных АИГА на фоне коронавирусной инфекции выявили латентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание (хронический лимфолейкоз или лимфому мантийной зоны), предшествующее АИГА или диагностированное на фоне гемолиза [18], другие исследователи, в том числе Russotto Y. и соавторы, обобщившие данные о 39 случаях АИГА при инфекции COVID-19, не сообщают об увеличении частоты лимфопролиферативных заболеваний [3].

Первой линией лечения АИГА остаются глюкокортикостероиды, обычно преднизолон в начальной дозе 1 мг/кг/сут, в качестве терапии 2-й линии

вместо использовавшейся длительное время спленэктомии в настоящее время рекомендуется ритуксимаб, в экстренных случаях показано назначение внутривенного иммуноглобулина [6, 21].

Лечение АИГА при инфекции COVID-19 включает глюкокортикостероиды в качестве первой линии терапии, ритуксимаб и внутривенный иммуноглобулин. Преимуществ определенной схемы назначения глюкокортикостероидов не выявлено, в то же время необходимость назначения внутривенного иммуноглобулина и ритуксимаба является спорной [3].

В 27 (69,2%) из 39 случаев, описанных в литературе, наблюдалось полное выздоровление от COVID-19 и АИГА, скончались 4 пациента (10,2%) которые были госпитализированы с опозданием или в тяжелом состоянии, в 8 случаях (20,5%) об исходе не сообщалось [3]. Несмотря на то, что АИГА не входит в число предикторов смертности при инфекции COVID-19, развитие гемолиза при вирусной инфекции увеличивает риск тяжелых осложнений и ухудшает прогноз [22].

В представленном клиническом случае АИГА диагностирована через несколько дней после манифестации инфекции COVID-19, лечение глюкокортикостероидами привело к ремиссии, которая сохраняется в течение 3-х лет.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

Источники финансирования.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

Концепция и дизайн: Богданов А.Н., Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.

Сбор и обработка данных: Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.

Предоставление материалов исследования: Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.

Анализ и интерпретация данных: Богданов А.Н., Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.

Подготовка рукописи: Богданов А.Н., Бедрина Н.С., Кустовский Н.В.

Окончательное одобрение рукописи: Богданов А.Н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19 // J Med Virol. - 2022. - Vol. 94, N 1. - P. 54–62.
2. Taherifard E., Taherifard E., Movahed H., Mousavi M.R. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases // Hematology. - 2021. - Vol. 26. - P 225–239.
3. Russotto Y., Micali C., Marino A. et al. COVID 19 infection and severe autoimmune haemolytic anaemia: A case report and review of the literature//. World Academy of Sciences Journal. - 2023. - Vol. 5, N 31. doi. org/10.3892/wasj.2023.208.
4. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Kaushik A., Kujawska M. Hemolytic anemia in COVID-19 // Ann Hematol. -

2022. - Vol. 101. - P. 887–1895.
5. Abouyabis AN, Bell GT. Hemolytic anemia complicating COVID-19 infection // *J Hematol.* - 2021. - Vol. 10. - P. 221–227.
 6. Васильченкова П.И., Гальцева И.В., Лукина Е.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса // *Онкогематология.* - 2023. - Т. 18, № 2. - С. 60–67.
 7. Varadarajan S, Balaji TM, Sarode SC et al. EMMPRIN/BASIGIN as a biological modulator of oral cancer and COVID-19 interaction: Novel propositions// *Med Hypotheses.* - 2020. - Vol. 143. – P. 110089.
 8. Behl T, Kaur I, Aleya L et al. CD147-spike protein interaction in COVID-19: get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target // *Sci Total Environ.* - 2022. - Vol. 808. – P. 152072 .
 9. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation// *Physiol Rep.* - 2021. - Vol.9, N 3. – P. e14726.
 10. Lancman G., Marcellino B.K., Thibaud S., Troy K. Coombs-negative hemolytic anemia and elevated plasma hemoglobin levels in COVID-19// *Ann Hematol.* - 2021. - Vol. 100. - P. 833–835.
 11. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients // *J Proteome Res.* - 2020. - Vol. 19. – P. 4455–4469.
 12. Gallagher P.G., Tse W.T., Scarpa A.L. et al. Structure and organization of the human ankyrin-1 gene. Basis for complexity of pre-mRNA processing// *J Biol Chem.* - 1997. - Vol. 272. - P. 19220–19228.
 13. Angileri F., Légaré S. Gammazza A.M. et al, Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? // *Br J Haematol.* - 2020. - Vol.190. - P.92-93.
 14. Russo A., Tellone E., Barreca D. et al. Implication of COVID-19 on erythrocytes functionality: red blood cell biochemical implications and morpho-functional aspects // *Int J Mol Sci.* - 2022. - Vol. 23. – P. 2171.
 15. Cosic I., Cosic D., Loncarevic I. RRM prediction of erythrocyte band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus // *ApplSci.* - 2020. - Vol. 10. – P. 4053.
 16. Lopez C., Kim J., Pandey A. et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia // *British Journal of Haematology.* - 2020. - Vol.190. - P. 31-32.
 17. Jacobs J.W. Autoimmune hemolytic anemia and COVID-19 vaccination // *Hematol Transfus Cell Ther.* - 2023. - Vol 45. - P 410-411.
 18. Lazarian G., Quinquenel A., Bell A et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection // *Br J Haematol.* - 2020. - Vol. 190. - P. 29-31.
 19. Algassim A.A., Elghazaly A.A., Alnahdi A.S. et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection// *Ann Hematol.* - 2020. - Vol.100. - P. 37-43.
 20. Berzuini A., Bianco C., Paccapelo C. et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19 // *Blood.* - 2020. - Vol. 136. - P. 766–768.
 21. Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia // *Br J Haematol.* - 2017. - Vol. 176. - P. 395–411.
 22. Cosentino F., Moscatt V., Marino A. et al. Clinical characteristics and predictors of death among hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 in Sicily, Italy: A retrospective observational study // *Biomed Rep.* - 2022. - Vol. 16, N 5. doi.org/10.3892/br.2022.1517.

Шуваев В.А.^{1,2}, Мартынкевич И.С.¹, Кустова Д.В.¹, Барам Д.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

СИСТЕМНЫЕ МАСТОЦИТОЗЫ – УЖЕ НЕ РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЛЕКЦИЯ)

Резюме

Системные мастоцитозы – группа заболеваний кроветворной ткани, связанная с клональной пролиферацией патологических тучных клеток и избыточным их накоплением в органах и тканях организма с клиническими проявлениями, обусловленными высвобождением биологически активных веществ из мастоцитов. Симптомы частых аллергических реакций на различные раздражители значительно нарушают качество жизни пациентов, а длительная пролиферация опухолевых клеток приводит к нарушению работы органов и систем организма. Также системные мастоцитозы могут сопровождать и другие клональные заболевания кроветворной ткани. Агрессивность течения различных клинических форм мастоцитозов различается

от незначительно сниженной общей выживаемости по сравнению с популяцией до фульминантного течения, приводящего к летальному исходу в течение нескольких месяцев. Существенным достижением в улучшении прогноза больных системными мастоцитозами стала разработка препаратов таргетной терапии, значительно снижающих риск смерти при агрессивных формах заболеваний. В статье приводятся наиболее современные сведения и рекомендации по диагностике и лечению больных системными мастоцитозами. Приведено собственное клиническое наблюдение первичной диагностики системного мастоцитоза.

Ключевые слова. системные мастоцитозы, молекулярно-генетическая диагностика, ген KIT, таргетная терапия, мидостаурин, авапритиниб.

Shuvaev V.A.^{1,2}, Martynkevich I.S.¹, Kustova D.V.¹, Baram D.V.¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS IS ALREADY A COMMON DISEASE IN HEMATOLOGICAL PRACTICE

ABSTRACT

Systemic mastocytosis is a group of diseases of the hematopoietic tissue associated with clonal proliferation of pathological mast cells and their excessive accumulation in organs and tissues of the body with clinical manifestations due to the release of biologically active substances from mastocytes. Symptoms of frequent allergic reactions to various irritants significantly impair the quality of life of patients, and prolonged proliferation of tumor cells leads to disruption of the organs and systems of the body. Also, systemic mastocytosis can accompany other clonal diseases of the hematopoietic tissue. The aggressiveness of the course of various clinical forms of mastocytosis varies significantly from

slightly reduced overall survival compared with the population to a fulminant course leading to death within a few months. A significant achievement in improving the prognosis of patients with systemic mastocytosis has been the development of targeted therapy drugs that significantly reduce the risk of death in aggressive forms of the disease. The article provides the most up-to-date information and recommendations for the diagnosis and treatment of patients with systemic mastocytosis. The clinical case of the primary diagnosis of systemic mastocytosis is presented.

Key words. systemic mastocytosis, molecular genetic diagnostics, KIT gene, target therapy, midostaurin, avapritinib

Мастоцитозы (код по МКБ10 Q82.2 для кожных форм, С96.2 для системных мастоцитозов, тучноклеточной саркомы и внекожной мастоцитомы) – группа заболеваний кроветворной ткани, связанная с клональной пролиферацией патологических тучных клеток и избыточным их накоплением в органах и тканях организма, с клиническими проявлениями, обусловленными высвобождением биологически активных веществ из мастоцитов [1]. Традиционно диагностику и лечение кожных форм мастоцитозов

проводят дерматологи. Ранее в классификации ВОЗ мастоцитозы относились к группе МПН, однако в пересмотре 2016 г. были отнесены в самостоятельную группу миелоидных новообразований.

Классификация

Классификация клинических форм мастоцитозов в соответствии с предложенным пятым пересмотром классификации миелоидных новообразований ВОЗ приведена в таблице 1 [2].

Классификация мастоцитозов ВОЗ [2]

1.	Кожный мастоцитоз (КМ)
	<ul style="list-style-type: none"> • пигментная крапивница / пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз <ul style="list-style-type: none"> • мономорфная • полиморфная • диффузный кожный мастоцитоз • солитарная мастоцитома кожи <ul style="list-style-type: none"> • изолированная мастоцитома • множественные мастоцитомы
2.	Системный мастоцитоз (СМ)
	<ul style="list-style-type: none"> • изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга • индолентный системный мастоцитоз • тлеющий системный мастоцитоз • агрессивный системный мастоцитоз • системный мастоцитоз с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий • тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз
3.	Тучноклеточная саркома

В качестве самостоятельного варианта (ранее разновидность индолентного мастоцитоза) выделен изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга при условии отсутствия поражения кожи, В-признаков и базальной концентрации триптазы менее 125 нг/мл. Дополнением в новом варианте классификации является выделение морфологического варианта высокодифференцированного системного мастоцитоза (Well-differentiated systemic mastocytosis — WDSM). При данном варианте тучные клетки круглые и высокогранулярные, обычно значительно инфильтрируют костный мозг. У большинства пациентов с WDSM мутации в 816-м кодоне гена KIT не определяются и опухолевые клетки позитивны по CD30 и не экспрессируют CD25 и CD2 [2].

Кожный мастоцитоз — заболевание с доброкачественным течением, при котором инфильтрация тучными клетками ограничена кожей, преимущественно встречается у детей и может разрешаться спонтанно. Системный мастоцитоз (СМ) включает четыре категории: индолентный СМ, наиболее частая форма с поражением кожи и костного мозга; СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий; агрессивный СМ, протекающий преимущественно без поражения кожи; тучноклеточный лейкоз, одна из самых редких форм лейкозов. Крайне редкие локализованные внекожные тучноклеточные новообразования — тучноклеточная саркома и внекожная мастоцитома [1].

Эпидемиология, этиология и патогенез

Мастоцитозы — редкие заболевания. Первичная заболеваемость неизвестна, и данные о географической или этнической неоднородности также отсутствуют. Общая распространенность всех форм мастоцитозов в Европе оценивается приблизительно в 10 на 100 000 населения. Во взрослом возрасте чаще встречается индолентный СМ, тогда как в детском — преимущественно кожный мастоцитоз. У детей может наблюдаться спонтанный регресс, в отличие

от взрослых, для которых характерно хроническое течение заболевания [3].

Этиология заболевания не установлена. Патогенез, наиболее вероятно, связан с воздействием факторов, активирующих тканевые клетки в норме, возникновением приобретенных генетических дефектов, главным образом в KIT-рецепторном звене передачи сигнала, что приводит к потере контроля над пролиферацией мастоцитов. Клинические формы мастоцитозов отличаются широким спектром от кожного мастоцитоза до тучноклеточного лейкоза и отражают различную агрессивность течения и степень трансформации из нормального функционирования до крайней степени малигнизации патологического процесса.

Тучные клетки (мастоциты) — клетки среднего размера, которые располагаются в периваскулярных пространствах практически во всех тканях и легко распознаются благодаря специфическим гранулам при окраске по Гимза или толуидиновым голубым. Мастоциты являются потомками стволовых кроветворных клеток костного мозга и могут мигрировать через эндотелий в периферические ткани, где проходят окончательные стадии дифференцировки и созревания. Созревание тучных клеток морфологически можно разделить на четыре стадии: 1) бласты без гранул, позитивные при окраске на триптазу; 2) метакроматические бластные клетки; 3) промастоциты (атипические мастоциты II типа), содержащие двудольчатые или многодольчатые моноцитоподобные ядра; 4) зрелые мастоциты. Незрелые или атипичные мастоциты в костном мозге могут наблюдаться при агрессивном мастоцитозе или тучноклеточном лейкозе [4]. Специфические гранулы мастоцитов содержат медиаторы воспаления и вазоактивные вещества, высвобождающиеся при связи иммуноглобулина E с аллергенами или другими стимулами [5]. Специфическим ферментом, секретируемым тучными клетками, служит триптаза, уровень которой в

сыворотке крови (в норме 0–15 нг/мл) коррелирует с количеством тучных клеток и клинической формой мастоцитоза [6].

Другая специфическая характеристика тучных клеток — наличие на поверхности зрелых клеток специфического рецептора CD117 (KIT), лигандом которого служит фактор стволовых клеток. CD117 представляет собой трансмембранный белок с тирозинкиназной активностью, который в норме экспрессируется на тучных клетках, гемопоэтических клетках-предшественниках, зародышевых клетках, меланоцитах и интерстициальных клетках в желудочно-кишечном тракте, но в процессе дифференцировки его плотность на поверхности клеток снижается, исключая мастоциты, на которых высокая экспрессия KIT сохраняется и в зрелом состоянии [7].

Мастоцитозы часто ассоциированы с точечными мутациями в гене KIT, приводящими к увеличению его функции — независимой активации и, как результат, усилению пролиферации тучных клеток. Наиболее часто выявляется мутация D816V, обнаруживаемая в большинстве случаев CM [8]. Реже определяются другие мутации KIT: трансмембранные F522C, юкстамембранные V560G, D815K, D816Y, insVI815-816, D816F, D816H, D820G, делеция кодона 419 в экзоне 8 или дупликация A502_Y503 в экзоне 9. Кожный мастоцитоз у детей имеет клональную природу. У детей с мастоцитозами кроме точечных мутаций KITD816V обнаруживались инсерции, делеции, делеции-инсерции, внутренние tandemные повторы с преимущественным вовлечением экзонов 8 и 9, которые кодируют пятый домен внеклеточной области KIT рядом с трансмембранным участком [9]. Однако только одной мутации гена KIT, вероятно, недостаточно для развития заболевания. На мышиных моделях было показано, что трансдукция гена KITD816V в зрелые мастоциты приводила к развитию мастоцитоза только в 30 % случаев [10]. Вероятным дополнительным фактором, приводящим к малигнизации, служат эпигенетические мутации генов TET2 и N-RAS. TET2 является геном-супрессором опухолевого роста, частота его мутаций при CM колеблется от 20 до 29 %, предполагается, что наличие его мутаций усиливает онкогенность KITD816V [11]. Мутация в гене N-RAS (мембранно-ассоциированной ГТФазы, участвующей в регуляции клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза) присутствует при CM в CD34-положительных гемопоэтических клетках-предшественниках, до возникновения мутации KITD816V [12]. Прогрессирование в продвинутой форме CM может сопровождаться возникновением дополнительных мутаций в других генах: TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1 и JAK2 [2].

Повышение пролиферации и накопление избыточного количества тучных клеток в тканях служит патогенетической основой клинических проявлений мастоцитозов, как многократно усиленной реакции на нормальные физиологические стимулы.

Тучные клетки — являются основными эффекторами аллергических реакций и активируются при реакции аллергенов с антигеном E, связанным с высокоафинным Fc-эпсилон рецептором типа I. Мастоциты могут активироваться большим количеством раздражителей: анафилоксинами (C3a и C5a), агрегированным IgG, лекарственными препаратами, токсинами, физическими стимулами (изменение давления и температуры), цитокинами и нейропептидами (адренокортикотропный гормон, нейротензин, колониестимулирующий фактор, субстанция P). Тучные клетки экспрессируют специфические рецепторы для различных бактериальных и вирусных антигенов. Активация мастоцитов может быть усилена колониестимулирующим фактором и ИЛ-33. При активации тучных клеток происходит дегрануляция и выделение различных медиаторов воспаления и вазоактивных веществ, которые вызывают развитие клинических проявлений мастоцитозов. Секреторные гранулы содержат гистамин, серотонин, триптазу, химазу, карбоксипептидазу, фактор некроза опухоли α . Мастоциты также секретируют лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, цитокины (ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17) и хемокины (CXCL8, CCL2, CCL5) [13]. С течением времени патологическая секреция биологически активных веществ и пролиферация мастоцитов в костном мозге и тканях приводят к остеопении и остеопорозу с патологическими переломами, лимфаденопатии, спленомегалии с синдромом гиперспленизма, гепатомегалии с асцитом, цитопенией, энтеропатии с мальабсорбцией, что может в итоге сформировать полиорганную недостаточность и привести к летальному исходу. Нарастание злокачественности процесса и бластная трансформация по миелоидному типу или в тучноклеточный лейкоз может также происходить у небольшой части (6 %) больных и быть причиной их смерти [10].

Клинические проявления

Выраженность симптомов при мастоцитозах отличается в зависимости от различных клинических форм течения заболевания. Поражение кожи при кожном мастоцитозе обычно проявляется распространенными пятнистыми или пятнисто-папулезными высыпаниями с развитием крапивницы при почесывании (симптом Дарье). Образно внешний вид пациента с мастоцитозом можно описать эвфемизмом «Витязь в тигровой шкуре» из литературного произведения Ш. Руставели.

При системном поражении патогенез заболевания обуславливает разнообразную клиническую картину и многообразие симптомов с поражением различных органов и систем: кожи, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной, нервной. Общие симптомы проявляются слабостью, повышенной утомляемостью, потерей массы тела. Наиболее частые клинические симптомы мастоцитозов: крапивница (обычная и пигментная), зуд, по-

краснение, ангионевротический отек, связанные с поражением кожи. Нарушение кардиальной функции проявляется гипотензией, коллаптоидными состояниями или обмороками, тахикардией. Расстройства дыхательной системы, наблюдающиеся при мастоцитозах, характеризуются заложенностью и зудом в носу, одышкой, отечностью глотки и гортани. Гастроэнтерологические симптомы включают: тошноту и рвоту, гастроэзофагеальный рефлюкс, спазмы в животе, диарею. У больных мастоцитозами наблюдаются также боли в костях и мышцах, остеопения и остеопороз с патологическими переломами. Неврологическая симптоматика может состоять из тревоги, депрессии, головных болей, снижения концентрации внимания и памяти, бессонницы. Редкие варианты мастоцитарных сарком могут проявляться симптомами, связанными с наличием опухолевого образования и компрессией подлежащих структур [14].

При объективном исследовании при СМ могут обнаруживаться лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия. Отклонения в показателях крови часто наблюдаются при СМ: анемия у 19 % больных, лейкоцитоз у 32 %, гиперэозинофилия ($> 1,5 \times 10^9/\text{л}$) у 15 %, тромбоцитопения у 20 % пациентов. Биохимические маркеры также нередко отклоняются от нормы: гипоальбуминемия у 19 % больных, повышение щелочной фосфатазы у 40 %, повышение уровня АСТ у 12 % и АЛТ у 10 %, гипербилирубинемия у 22 %, повышение уровня ЛДГ у 17 %, ферритина у 45 % больных. Повышение концентрации специфических маркеров тучных клеток в крови при СМ регистрируется у подавляющего большинства больных: повышение триптазы выше нормы у 96 % больных, повышение уровня гистамина у 71 %, уровня простагландина F_{2α} у 75 % пациентов. Клеточность костного мозга повышена у 61 % больных СМ, количество мастоцитов в миелограмме составляет в среднем 10 %. При повышении содержания бластов более 5 % во всех случаях был установлен вариант СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий. Цитогенетические аберрации выявляются у 20 % больных СМ, наиболее часто трисомии 6, 8, 19-й и X-хромосом, моносомия 7-й, делеции 5, 13 и 20-й хромосом. При молекулярно-генетическом исследовании KITD816V обнаруживается у 68 % боль-

ных СМ. Другие молекулярно-генетические маркеры (FIP1L1::PDGFRα, JAK2V617F) чаще определяются при СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий. У трети (36 %) больных СМ в трепанобиоптате выявляется фиброз с оценкой 2 балла и более. При гистологическом исследовании трепанобиоптата при СМ определяются множественные плотные инфильтраты тучных клеток с атипичной (веретенообразной) морфологией в отличие от нормальных мастоцитов, имеющих округлую форму. При иммуногистохимическом исследовании окраска клеток в инфильтратах, как и нормальных тучных клеток, позитивна на триптазу и CD117. В отличие от нормы, на мастоцитах при СМ при иммунофенотипировании методом проточной цитометрии или иммуногистохимически определяется аберрантная экспрессия CD2 и/или CD25, отсутствующая на тучных клетках в норме [15]. Формы СМ с агрессивным течением (агрессивный СМ или тучноклеточный лейкоз) также гораздо чаще (85 %) экспрессируют CD30 (Ki-1), по сравнению с СМ с индолентным течением (CD30+ в 27 % случаев) [16].

Общая выживаемость при СМ снижена по сравнению с популяцией, медиана продолжительности жизни в общей группе составляет 63 мес. При индолентном СМ общая выживаемость была наиболее длительной (медиана 198 мес.), при агрессивном СМ медиана общей выживаемости равна 41 мес., в то время как при СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий она равна 24 мес. Наименьшая общая выживаемость отмечена при СМ у больных с тучноклеточным лейкозом – медиана 2 мес. Значимые прогностические факторы снижения общей выживаемости при СМ следующие: клиническая форма СМ, пожилой возраст, потеря массы тела, анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия и содержание бластов в миелограмме более 5 % [5, 17].

Диагностика

Диагноз кожного мастоцитоза устанавливается при ограниченном поражении кожи тучными клетками, верифицированном морфологически, без признаков поражения других органов и систем [14]. Системный мастоцитоз диагностируется в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ, представленными в таблице 2 [2].

Таблица 2

Диагностические критерии системных мастоцитозов ВОЗ [2]

Большой критерий:

• мультифокальные плотные инфильтраты (более 15 тучных клеток в агрегате) в биоптате костного мозга или другой ткани, за исключением кожи
Малые критерии:
а. более 25 % всех тучных клеток имеют атипичную морфологию (тип I или тип II) в мазках костного мозга или имеют веретенообразную форму в инфильтратах тучных клеток в биоптате костного мозга или другой ткани, за исключением кожи
б. мутации, активирующие ген KIT в кодоне 816 или другом регионе* гена KIT в костном мозге или другой ткани, за исключением кожи

с. тучные клетки в костном мозге, крови или другой ткани, за исключением кожи экспрессируют один или более маркеров: CD2 и/или CD25 и/или CD30 по данным иммунофенотипирования и/или иммуногистохимии
d. базальная концентрация общей триптазы в сыворотке крови превышает 20 нг/мл (в случае другого миелоидного новообразования повышение триптазы не может быть критерием СМ), в случае наследственной альфа-триптаземии уровень триптазы должен быть скорректирован**
В-признаки
Высокая опухолевая нагрузка мастоцитами: в биоптате костного мозга более 30 % инфильтрации тучными клетками (очаговая, плотные агрегаты) и/или концентрация общей триптазы в сыворотке крови превышает 200 нг/мл** и/или аллельная нагрузка мутации KITD816V $\geq 10\%$ в костном мозге или лейкоцитах периферической крови
Признаки миелопролиферации и/или миелодисплазии: гиперклеточный костный мозг с потерей жировых клеток и расширением миелопоэза \pm левый сдвиг и эозинофилия \pm лейкоцитоз и эозинофилия и/или отдельные признаки миелодисплазии (<10% нейтрофилов, эритроцитов и мегакариоцитов)
Органомегалия: пальпируемая гепатомегалия без асцита или других признаков повреждения органа и/или пальпируемая спленомегалия без гиперспленизма и потери веса и/или пальпируемая лимфаденопатия или увеличение висцеральных лимфоузлов (>2 см) по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии
С-признаки
Цитопении (одна или более): нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $<100 \text{ г/л}$, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$
Гепатопатия: асцит и повышение ферментов печени (типично повышение щелочной фосфатазы) \pm гепатомегалия или цирроз печени \pm портальная гипертензия
Селезенка: пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом \pm потеря веса \pm гипоальбуминемия
Желудочно-кишечный тракт: мальабсорбция с гипоальбуминемией \pm потеря веса
Поражение костей скелета: большие остеолитические очаги ($\geq 2 \text{ см}$) с патологическими переломами \pm боли в костях

Примечание. *Любые мутации гена KIT, имеющие доказательства активирующего влияния в кодонах 417, 501–509, 522, 557–560, 642, 654, 799, 816, 820, 822), список доступен по ссылке <http://links.lww.com/HS/A201>.

**Оптимальный способ коррекции уровня триптазы не установлен, возможен следующий способ: разделить базальный уровень на 1 + количество дополнительных копий гена α -триптазы.

Диагноз СМ устанавливается при наличии одного большого и не менее трех малых критериев. Конкретная клиническая форма СМ (индолентный, с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий, агрессивный, тучноклеточный лейкоз) диагностируется при наличии тех или иных дополнительных признаков.

Индолентный СМ представляет наибольшую подгруппу СМ (46 %). Индолентный СМ часто наблюдается у больных молодого возраста, дебют заболевания в 49 лет. Среди клинических симптомов чаще всего встречаются крапивница, в том числе пигментная, и гастроэнтерологические проявления. Редко (20 %) наблюдаются системные симптомы и гепатоспленомегалия. Общая выживаемость при индолентном СМ не отличается от популяции [8]. Подвидами индолентного СМ также являются тлеющий (два или более В-признаков при отсутствии С-признаков) и СМ с изолированным поражением костного мозга без значимых симптомов поражения других органов и систем и кожных проявлений [17].

Системный мастоцитоз с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий — второй по частоте вариант СМ (40 %). Кроме подтверждения диагноза СМ для этих больных требует-

ся также и верификация диагноза другой гематологической патологии. Из всей группы больных 89 % ассоциируются с миелоидными новообразованиями и только 11 % с лимфолифферативными. Наибольшая доля сопутствующей патологии из миелоидных опухолей приходится на МПН (45 %), затем следуют хронический миеломоноцитарный лейкоз (29 %) и МДС (23 %). Значительная часть больных СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий (34 %) имеет гиперэозинофилию ($> 1,5 \times 10^9/\text{л}$), практически у половины из этих больных при ассоциации с миелолифферацией. При молекулярно-генетическом исследовании у половины больных с гиперэозинофилией обнаруживаются мутации FIP1L1::PDGFR α . Общая выживаемость при СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий составляет всего 24 мес. [8, 9].

Агрессивный системный мастоцитоз составляет 12 % в группе СМ и характеризуется агрессивностью течения с симптомами опухолевой интоксикации, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, анемией или тромбоцитопенией тяжелой степени, лейкоцитозом. При агрессивном СМ значительно повышена концентрация общей триптазы ($>200 \text{ нг/мл}$) в сыворотке крови. Для подтверждения диагноза агрессивного СМ,

кроме общих критериев, необходимо наличие одного или более из С-признаков при отсутствии данных за тучноклеточный лейкоз. Общая выживаемость при агрессивном СМ составляет 41 мес. [8, 17].

Тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз – наиболее злокачественный, но редкий (1 %) вариант СМ. Общая выживаемость при тучноклеточном лейкозе составляет всего 2 мес. Диагноз устанавливается при наличии 20 % и более мастоцитов и их предшественников в миелограмме. В лейкоцитарной формуле периферической крови при тучноклеточном лейкозе обычно наблюдается 10 % и более мастоцитов. Редкой формой заболевания является алейкемический вариант, при котором мастоциты в крови не обнаруживаются [8, 17].

Тучноклеточная саркома диагностируется при наличии одного опухолевого образования с инфильтрацией мастоцитами, подтвержденного гистологически, при отсутствии признаков СМ. Обычно имеет зрелоклеточную морфологическую картину и признаки деструктивного роста.

Внеклеточная мастоцитома — обычно также одиночное опухолевое образование без признаков кожного или системного мастоцитоза, отличается ростом опухоли без признаков деструкции, диагноз устанавливается при биопсии новообразования [17].

Ранее непростоим был вопрос о возможности и вероятности перехода одной клинической формы СМ в другую. Ответ на него был сложен в связи с отсутствием результатов длительного проспективного наблюдения. Некоторую помощь могут оказать результаты популяционного исследования пациентов с СМ в США, представленные на последнем конгрессе Американского общества гематологов (ASH). В течение более 2 лет были изучены истории наблюдения 10 939 пациентов с системным мастоцитозом.

Распределение по клиническим формам составило:

- индолентный системный мастоцитоз с низким риском – 4 415 пациентов;
- индолентный системный мастоцитоз с высоким риском – 2 705 случаев;
- продвинутый системный мастоцитоз 1587 больных.

В течение 12 или 24 месяцев 11,3 % и 18,8 % пациентов из группы «индолентный системный мастоцитоз низкий» перешли в «индолентный системный мастоцитоз высокий» или «продвинутый системный мастоцитоз».

Среди всех индолентных системных мастоцитозов 2,2 % пациентов прогрессировали в продвинутый системный мастоцитоз в течение 12 месяцев и 3,9 % в течение 24 месяцев.

Среди пациентов с диагнозом продвинутого системного мастоцитоза 33 % прогрессировали из индолентного системного мастоцитоза, у 67 % больных заболевание возникло de novo [13].

Диагностический алгоритм при наличии призна-

ков активации тучных клеток и подозрении на наличие мастоцитоза приведен на рисунке 1 [14].

Диагноз мастоцитозов с учетом редкости данной патологии, неспецифичности проявлений и необходимости дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний и состояний может быть установлен только при полноценном обследовании. Перечень необходимых диагностических исследований приведен ниже.

Обязательные исследования:

- первичный прием-осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (аллергологический анамнез с описанием реакций на пищу, медикаменты, рентгеноконтрастные вещества, укусы насекомых, латекс, перепады температур, стресс, физические нагрузки), исследование объективного статуса больного с обязательным определением размеров печени и селезенки, осмотром всех кожных покровов;

- Клинический анализ крови развернутый с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (поиск и оценка морфологии тучных клеток);

- биохимические маркеры крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор);

- уровень общей триптазы сыворотки крови (базальный и после введения аллергена);

- определение уровня общего и аллерген-специфического иммуноглобулина Е;

- стерильная пункция с подсчетом миелограммы;
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга;

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие перестроек генов KITD816V;

- иммунофенотипирование аспирата костного мозга методом проточной цитометрии с включением в панель маркеров CD117, CD2, CD25, CD30;

- трепанобиопсия костного мозга с окраской на триптазу, иммуногистохимическое исследование с включением в панель маркеров CD117, CD2, CD25, CD30 [19];

Исследования по показаниям:

- биопсия кожи, опухолевидных образований других локализаций с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями;

- проведение кожных проб на аллергены при аллергологическом анамнезе;

- определение в суточной моче уровней метилгистамина, простагландина D2, 11-β-простагландина F2α;

- денситометрия (определение минеральной плотности костей) — ультразвуковая или с помощью КТ;

- определение маркеров остеопороза (остеокальцин, β-кросс-лапс, предшественник коллагена P1NP, витамин D, кальцитонин, паратгормон, общий и ионизированный кальций, фосфор сыворотки крови,

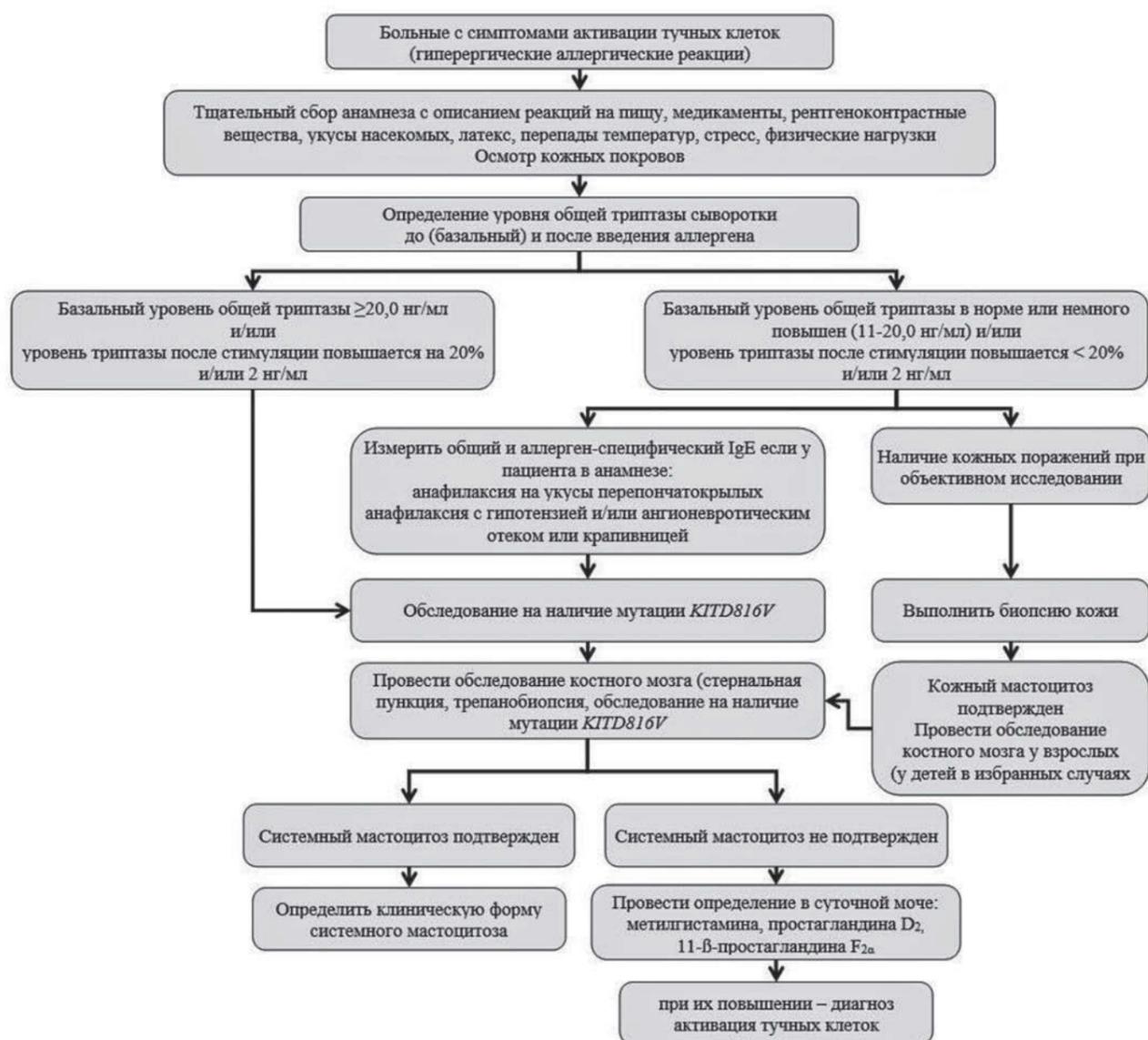


Рисунок 1. Алгоритм диагностики мастоцитозов [14]

суточная экскреция кальция и фосфора с мочой, деоксипиридонолин);

- гистологическое исследование костного мозга с определением клеточности, оценка степени фиброза по стандартной шкале [19];

- молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие перестроек генов PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, JAK2;

- ЭКГ;

- эхокардиография;

- рентгенологическое исследование или КТ грудной клетки;

- УЗИ органов брюшной полости (размеры и плотность, структура печени и селезенки, диаметр воротной вены);

- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

- фиброгастродуоденоскопия и/или фиброколоноскопия для дифференциальной диагностики с заболеваниями желудочно-кишечного тракта;

- рентгенография трубчатых костей для косвенной оценки остеосклероза при отказе больного от трепанобиопсии;

- консультации врачей-специалистов (клинического иммунолога-аллерголога, кардиолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, невролога, психиатра и пр.) для исключения реактивной активации тучных клеток и определения сопутствующей терапии при поражении органов.

Дифференциальный диагноз мастоцитозов, вследствие многообразия клинических проявлений, необходимо проводить с большим количеством заболеваний, основные из которых перечислены в таблице 3 [14].

Дифференциальная диагностика мастоцитозов [14]

Сердечно-сосудистая патология
• Гиперчувствительность коронарных сосудов (синдром Куниса)
• Синдром постуральной ортостатической тахикардии
Эндокринная патология
• Фибромиалгия
• Опухоли паращитовидных желез
• Феохромоцитома
• Карциноид
Нарушения пищеварения
• Реакции на пищевые продукты
• Эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит
• Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника
• Глютеновая энтеропатия (целиакия)
• Опухоли кишечника с секрецией вазоактивного интестинального пептида
Иммунологические состояния
• Заболевания со стимуляцией воспаления (дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 и др.)
• Семейный синдром гипериммуноглобулинемии E
• Васкулиты, системная склеродермия
Неврологические и психиатрические состояния
• Тревожно-депрессивные расстройства, синдром хронической усталости
• Синдром смешанного органического поражения головного мозга
• Автономная дисфункция
• Рассеянный склероз
Дерматологические состояния
• Ангионевротический отек
• Атопический дерматит, хроническая крапивница

Лечение

Терапия при мастоцитозах должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической формы, симптомов и объема органических поражений. Первоочередной профилактикой обострения заболевания служит исключение контакта с аллергенами. Можно выделить следующие направления терапевтического воздействия, отражающие историческое развитие понимания патогенеза и возмож-

ностей лечения мастоцитозов [15]:

- симптоматическая терапия;
- циторедуктивная терапия;
- направленная (таргетная) терапия.

Симптоматическая терапия направлена на купирование проявлений заболевания и неотложных состояний при мастоцитозах. Наиболее частые симптомы и препараты, применяющиеся для их лечения, перечислены в таблице 4 [9].

Таблица 4

Симптоматическая терапия при мастоцитозах [9]

Симптомы	Линия терапии	Группа лекарственных препаратов	Лекарственный препарат, дозы	Наиболее частые побочные эффекты
Кожный зуд, эритема	Первая линия	H1-антагонисты	Цетиризин 5–10 мг/сут Фексофенадин 120–180 мг/сут Гидроксизин 100 мг/сут	Головная боль, сонливость, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие; с осторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертония, астма
	Вторая линия	Антагонисты лейкотриенов	Монтелукаст 10 мг/сут Зафирлукаст 40 мг/сут	Головная боль; с осторожностью: нарушение функции печени, психоневрологическая патология
	Третья линия	Нестероидные противовоспалительные препараты	Ацетилсалициловая кислота 160–1000 мг/сут	Желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь, анафилактические реакции; с осторожностью: гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, острые респираторные вирусные инфекции, нарушение функции печени или почек, геморрагические диатезы

		Псорален с ультрафиолетовым облучением (PUVA-терапия)		Тошнота, кожный зуд, эритема, повышение риска не пигментных новообразований кожи; противопоказания: беременность, пигментная ксеростомия, красная волчанка
Абдоминальные боли, спазмы, диарея, изжога, тошнота, рвота	Первая линия	H2-антагонисты	Фамотидин 40 мг/сут Ранитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут	Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия
	Вторая линия	Ингибиторы протонной помпы	Омепразол 20 мг/сут Пантопразол 40 мг/сут Рабепразол 20 мг/сут	Головная боль, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, вздутие
	Третья линия	Натрия кромогликат	Натрия кромогликат 400–800 мг/сут	Дисгезия, кашель, осмотическая диарея
	Четвертая линия	Глюко-кортикоиды	Преднизолон в стартовой дозе 0,5–1 мг/кг/сут с коррекцией в зависимости от ответа и переносимости	Синдром Иценко — Кушинга, гипергликемия, гипертензия, инфекционные осложнения, остеопения, психотические расстройства
Головная боль, когнитивные расстройства, депрессия	Первая линия	H1-антагонисты	Цетиризин 5–10 мг/сут Фексофенадин 120–180 мг/сут Гидроксизин 100 мг/сут	Головная боль, сомноленция, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие; с предосторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертензия, астма
		H2-антагонисты	Фамотидин 40 мг/сут Ранитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут	Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия
	Вторая линия	Натрия кромогликат	Натрия кромогликат 400–800 мг/сут	Дисгезия, кашель, осмотическая диарея
Периодическая гипотензия	Первая линия	Адреномиметики	Эпинефрин 0,25–0,75 мг подкожно, при необходимости до 5 мг/сут	Гипертензия, тахикардия, аритмии, боли в области сердца; противопоказания: гипертония, выраженный атеросклероз, аневризма, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность
	Вторая линия	H1-антагонисты	Цетиризин 5–10 мг/сут Фексофенадин 120–180 мг/сут Гидроксизин 100 мг/сут	Головная боль, сомноленция, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие; с предосторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертензия, астма
		H2-антагонисты	Фамотидин 40 мг/сут Ранитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут	Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия
	Третья линия	Глюко-кортикоиды	Преднизолон в стартовой дозе 0,5–1 мг/кг/сут с коррекцией в зависимости от ответа и переносимости	Синдром Иценко — Кушинга, гипергликемия, гипертензия, инфекционные осложнения, остеопения, психотические расстройства
Четвертая линия	Циторедуктивная терапия (ИФН-α или кладрибин)	Описание в тексте	Описание в тексте	
Остеопороз	Первая линия	Бисфосфонаты	Памидроновая кислота 90 мг каждые 4 нед. Ризендронат 35 мг еженедельно Алендронат 70 мг еженедельно Золедроновая кислота 4 мг каждые 4 нед.	Гриппоподобный синдром, абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея, астения, гипокальциемия, сыпь, боль в мышцах и костях, головная боль, остеонекроз челюсти, нефротоксичность; с предосторожностью: болезни пищевода или желудка (пероральные бисфосфонаты), болезни почек, пародонтоз, лечение у стоматолога
	Вторая линия	Интерфероны	Интерферон-α начальная доза 1–3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю; лечебная доза: 3–5 млн МЕ подкожно 3–5 раз в неделю	Гриппоподобный синдром, нарушение функции печени, гипотиреоз, депрессия; пегилированные интерфероны отличаются более хорошей переносимостью
	Третья линия	Аналоги пуриновых нуклеотидов	Кладрибин 5 мг/м ² 5 дней каждые 4–8 нед.	Миелосупрессия, иммуносупрессия

Для циторедуктивной терапии при мастоцитозах могут быть использованы две группы препаратов: интерфероны и цитостатики, наиболее часто аналоги пуриновых нуклеотидов в виде кладрибина.

Гидроксикарбамид (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксикарбамид®, Гидроксикарбамид-ЛЭНС®, Гидроксикарбамид-натив®) в терапии мастоцитозов используется для циторедукции, наиболее часто при СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопозитических линий, и не обладает специфическим действием в отношении тучных клеток. Доза гидроксикарбамида определяется в зависимости от показателей крови. Наиболее частые нежелательные явления — цитопении [20].

Интерферон-α (Альтевир®, Альфарона®, Интерфераль®, Интрон А®, Реальдирон®, Роферон-А®, Реаферон-ЕС®) может снижать дегрануляцию тучных клеток, уменьшать инфильтрацию костного мозга мастоцитами, уменьшать выраженность симптомов мастоцитозов в виде асцита, гепатоспленомегалии, цитопений и поражения кожи и остеопороза. К сожалению, препараты интерферона эффективны не у всех больных. Полный ответ по системным С-признакам наблюдается только у 20–30 % больных. Оптимальная доза и продолжительность терапии не установлена. Традиционно терапию препаратами ИФН-α начинают в дозе 1–3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с постепенной коррекцией до лечебной дозы, которая обычно составляет 3–5 млн МЕ подкожно 3–5 раз в неделю. Побочные эффекты препаратов ИФН-α (гриппоподобный синдром, гепатотоксичность, цитопении, депрессии, гипотиреоз, периферическая нейропатия) нередко, особенно у пожилых больных, вынуждают снижать дозу ниже оптимальной или прекращать терапию. Переносимость терапии интерферонами и частота ответов может быть улучшена при комбинации с глюкокортикоидами. Эффект терапии препаратами ИФН-α нестойкий, после ее прекращения ответ утрачивается у большинства больных [9, 21–23].

Кладрибин (2-хлордеоксиаденозин, Веро-Кладрибин®, Лейкладин®) представляет собой аналог аденозина – пуринового нуклеотида и обладает свойством, встраиваясь в ДНК во время митоза, приводить к ее повреждению и стимуляции апоптоза. Активность кладрибина против опухолевых тучных клеток была показана в экспериментах и при клиническом использовании. Препарат применяется при СМ в виде двухчасовой инфузии в дозе 5 мг/м² или 0,13–0,17 мг/кг в течение 5 дней от 1 до 9 одно-двухмесячных курсов (в среднем 3–4). Общая частота ответов при терапии кладрибином составляет 45–92 % в зависимости от типа СМ, медиана беспрогрессивной выживаемости 3,7 года при медиане общей выживаемости 8,2 года. Значимыми факторами сокращения продолжительности сохранения ответа были: проведение более 4 курсов лечения и достижение только частичного ответа. Влияющими на общую выживаемость

показателями были тип СМ и возраст больных на момент установления диагноза более 50 лет. Основные побочные эффекты – миелосупрессия и инфекции. Основными показаниями к терапии кладрибином служит СМ с агрессивным течением и большой опухолевой массой, а также случаи с неэффективностью и/или непереносимостью интерферонов [20, 24].

Таргетная терапия – лечение, направленное на устранение важных патогенетических механизмов. При мастоцитозах таким ключевым моментом является ген трансмембранного рецептора КИТ и его мутации. Препараты, блокирующие повышенную активность КИТ и устраняющие повышенную пролиферацию тучных клеток, имеют большой потенциал в повышении эффективности лечения мастоцитозов. В настоящее время для лечения мастоцитозов официально разрешен только один таргетный препарат – ингибитор тирозинкиназ иматиниб. Проводятся также клинические испытания более селективных в отношении КИТ и его наиболее частой мутации D816V препаратов: дазатиниба, мидостаурина, мазатиниба, а также брентуксимаба ведотина — антитела против молекулы CD30. Ниже представлена более подробная характеристика использования этих препаратов при мастоцитозах.

Иматиниб – ИТК с селективностью в отношении BCR::ABL-тирозинкиназы, также способный ингибировать КИТ, PDGFR-киназную активность. Иматиниб в экспериментальных условиях подавляет как активность КИТ «дикого» типа, так и некоторых других мутаций (F522C, V560G). Однако тучные клетки с мутацией KITD816V оказались нечувствительны к воздействию иматиниба. В клинических исследованиях у больных СМ иматиниб использовался в дозе 400 мг/сут, общий ответ при его применении составил 18–36 % больных с медианой продолжительности ответа 19 мес. При этом у KITD816V-позитивных больных ответ наблюдался гораздо реже, чем у пациентов без мутации KITD816V. В настоящее время иматиниб при мастоцитозах рекомендуется для лечения больных агрессивным мастоцитозом без мутации KITD816V или с неизвестным мутационным статусом гена КИТ [20, 25].

Дазатиниб (Спрайсел®) – многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. В эксперименте на клеточных линиях было показано, что дазатиниб ингибирует тирозинкиназу КИТ, в том числе с мутацией KITD816V. Также дазатиниб может усиливать совместное действие с мидостаурином. Дазатиниб у больных мастоцитозом используется в дозах 70–100 мг/сут, приводя к клиническому улучшению от трети до половины больных. Выраженные побочные эффекты терапии наблюдались у половины больных [26, 27]. В настоящее время терапия дазатинибом при мастоцитозе проходит стадию клинических исследований и не имеет официальных показаний к применению.

Мидостаурин – препарат, специально разработанный для блокирования KIT-киназы с мутациями D816V и D816Y при мастоцитозе. Рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг (4 капсулы) два раза в день. Однако следует отметить, что в этих дозах терапия часто осложняется побочными эффектами III–IV степени токсичности (тошнота, рвота, диарея, слабость, цитопения), что требует редукции дозы. Лечение препаратом следует продолжать до тех пор, пока наблюдается клиническая эффективность или до момента возникновения недопустимого токсического эффекта. В клиническом исследовании II фазы (CRKC412D2201) общий ответ на лечение (нормализация альбумина, увеличение гемоглобина и тромбоцитов, нормализация функции печени, массы тела) был получен у 60 % пациентов, в том числе у 45 % большой ответ с полным купированием одного типа органного повреждения. Медиана общей выживаемости составила 28,7 мес., медиана беспродвинутой выживаемости – 14,1 мес. [28]. Обобщенные результаты клинических исследований мидостаурина в сравнении с данными германского регистра при схожей длительности наблюдения показали, что лечение мидостаурином снижает риск смерти на 50 % по сравнению с историческими контрольными данными [29, 30]. В нашей стране препарат только входит в клиническую практику и количество пациентов с СМ, получающих мидостаурин, невелико. В связи с этим очень интересным явлением являются, представленные на последнем конгрессе ASH результаты многоцентрового observationalного исследования в Италии, где были проанализированы результаты лечения мидостаурином в рамках обычной клинической практики 66 пациентов с СМ. Были оценены 54 пациента, получавшие лечение на протяжении не менее года, медиана возраста составила 66 лет. Распределение по клиническим формам было следующим: системный мастоцитоз с другими клональными гематологическими заболеваниями – 20 (37,0 %); агрессивный системный мастоцитоз – 32 (59,3 %); тучноклеточный лейкоз – 2 (3,7 %). На момент проведения анализа продолжали лечение – 42 (77,8 %), прекратили лечение – 12 (22,2 %) по следующим причинам: смерть – 10, потеря из-под наблюдения – 1, решение врача – 1. Прогрессирование из индолентного в продвинутый мастоцитоз произошло у 16 (29,6 %) больных. Ответ на лечение мидостаурином составил клиническое улучшение или лучше у 18 (46,2 %) пациентов. Во время лечения испытывали нежелательные явления 44 (81,5 %) больных, серьезные 11 (20,4 %), в том числе фатальные 3 (5,6 %), гастроэнтерологические 44,4 % пациентов. Отмена терапии из-за непереносимости произошла в 5 (23,8 %) случаях [31].

Мазитиниба мезилат (AB1010) – также вновь разработанный таргетный препарат, имеющий активность *in vitro* против KIT, в том числе мутаций его юкстамембранного участка, PDGFR α и PDGFR β , Лупкиназ. Однако для подавления роста клеток, содер-

жащих KITD816V, требовались высокие концентрации мазитиниба. При исследовании эффективности мазитиниба у KITD816V-отрицательных больных общий ответ был получен у 56 % пациентов. Побочные эффекты, связанные с мазитинибом, отмечались у 84 % больных. Наиболее часто отмечались тошнота, рвота, отеки, спазмы мышц, сыпь. С учетом вероятной низкой эффективности при мутации KITD816V область применения мазитиниба при мастоцитозах может быть небольшой [32].

Брентуксимаба ведотин – антитело против CD30, рецептора семейства фактора некроза опухоли. CD30 экспрессируется на части опухолевых мастоцитов, при этом частота его экспрессии выше при агрессивных формах течения по сравнению с индолентным мастоцитозом. Несмотря на теоретические предпосылки, клинические исследования брентуксимаба при СМ не показали желаемых результатов [9, 16, 33].

Авапритиниб – новый высокоселективный ингибитор KITD816V, который уже зарегистрирован в США и ЕС для лечения взрослых пациентов с продвинутым мастоцитозом после 1 и более линий терапии. Наибольшие надежды на улучшение результатов лечения СМ связаны именно с этим препаратом. В клиническом исследовании EXPLORER, результаты которого были опубликованы на конгрессе ASH 2022 г., было включено 69 пациентов с различными формами СМ: системный мастоцитоз с другими клональными заболеваниями крови – 70 % (n=48), агрессивный системный мастоцитоз – 12 % (n=8), тучноклеточный лейкоз – 19 % (n=13). Медиана продолжительности лечения составила 23 месяца (2-67). В результате лечения авапритинибом были достигнуты беспрецедентные результаты: медиана общей выживаемости не была достигнута для агрессивного системного мастоцитоза и тучноклеточного лейкоза, для мастоцитоза с другими клональными заболеваниями крови составила 46,7 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами были: периорбитальные отеки (64 %), анемия (42 %), тромбоцитопения (36%), тошнота (33 %), периферические отеки (33 %) [34].

Аллогенная трансплантация костного мозга (гемопозитических стволовых клеток). Кроме лекарственной терапии, лечение мастоцитозов может проводиться с помощью алло-ТКМ, позволяющей добиться молекулярных ответов (негативности по KITD816V). В настоящее время четких рекомендаций в отношении показаний к алло-ТКМ при СМ нет. Алло-ТКМ рассматривается только у пациентов моложе 60 лет с агрессивной формой СМ и тучноклеточным лейкозом при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. Однако полиорганное поражение, типичное для мастоцитозов, значительно ограничивает возможности использования алло-ТКМ, в основном, формами СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопозитических линий, имеющими низкую общую выживаемость, а алло-ТКМ в данной ситуации имеет показания к применению при обеих

сосуществующих патологиях [35]. При оценке опыта алло-ТКМ у 57 больных мастоцитозами полный ответ был получен у 16 (28 %) больных, но полный молекулярный ответ наблюдался только у 2 (3,5 %) пациентов. Общая трехлетняя выживаемость составила 55 %, при этом в группе больных СМ с клональными заболеваниями других клеточных гемопоэтических линий общая выживаемость составила 74 %. Неблагоприятными прогностическими факторами общей выживаемости служили наличие тучноклеточного лейкоза, немиелоаблативные протоколы кондиционирования и прогрессирование заболевания перед выполнением алло-ТКМ [36].

Алгоритм терапии СМ в общем виде приведен на рисунке 2 [9, 21, 37].

Оценка эффективности терапии

Объем и периодичность обследования для оценки переносимости (токсичности) и ответа на терапию при мастоцитозах устанавливается индивидуально для каждого больного в зависимости от клинической формы мастоцитоза, объема поражения и проводимого лечения. При проведении циторедуктивной терапии контроль показателей крови и биохимических параметров (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, альбумин, общая триптаза и др.) следует проводить не реже 1 раза в месяц. После подбора необходимой поддерживающей дозы проведение контрольного обследования возможно 1 раз в 3 мес. или чаще. Оценка ответа на лечение СМ проводится по критериям, разработанным IWG-MRT (таблица 5) [38].

Таблица 5

Критерии оценки ответа на терапию при системных мастоцитозах [38]

Полный ответ
• необходимо наличие всех 4 критериев, на протяжении 12 недель или более
• отсутствие агрегатов опухолевых тучных клеток в костном мозге или биоптате другого органа, за исключением кожи
• уровень триптазы сыворотки <20 нг/мл (при уровне триптазы до лечения >40 нг/мл)
• показатели периферической крови: нейтрофилы >1,0 x10 ⁹ /л без отклонений в лейкоцитарной формуле, уровень гемоглобина >110 г/л, тромбоциты > 100 x10 ⁹ /л
• полное купирование пальпируемой гепатоспленомегалии и всех очагов поражений системным мастоцитозом органов и тканей
Частичный ответ
• требуется наличие всех 3 критериев, на протяжении 12 недель или более при отсутствии данных за полный ответ или прогрессирование заболевания
• снижение на 50% и более тучных клеток в костном мозге и/или в биоптате другого ранее пораженного системным мастоцитозом органа, за исключением кожи
• снижение уровня общей триптазы на 50 % и более
• полное купирование поражения мастоцитозом в биоптате 1 или более ранее пораженного органа
Клиническое улучшение
• длительность ответа 12 недель или более, требует улучшения по 1 или более критериям: негематологическому (асцит или плевральный выпот, нарушение функции печени, гипоальбуминемия, спленомегалия) и/или гематологическому (нейтрофилы, анемия, тромбоцитопения) параметру при отсутствии полного/частичного ответа
Стабилизация заболевания
• не соответствует критериям полного, частичного ответов, клинического улучшения или прогрессирования
Прогрессирование заболевания
• наличие одного из следующих элементов, продолжительностью 8 недель и более
• для пациентов с негематологическим повреждением органов степени 2*: ухудшение на 1 степень и минимум на 100% по лабораторным отклонениям
• для пациентов с гипоальбуминемией степени 2* (20-30 г/л): ухудшение на 1 степень со снижением на 5 г/л и более
• для пациентов с негематологическим повреждением органов степени 3*: ухудшение минимум на 100% по лабораторным отклонениям
• для пациентов со степенью 2* трансфузионно зависимых анемии (80-100 г/л) или тромбоцитопении (50-75 x10 ⁹ /л): новая трансфузионная зависимость – 4 дозы или более эритроцитов или тромбоцитного концентрата в течение 8 недель
• для пациентов с трансфузионно зависимой анемией или тромбоцитопенией: увеличение средней трансфузионной зависимости на 100% в течение 8 недель по сравнению с 12-недельным периодом до лечения
• для пациентов с нейтропенией степени 3* и более (<1,0 x10 ⁹ /л): снижение нейтрофилов более чем на 50% и абсолютное снижение нейтрофилов на 0,25 x10 ⁹ /л и более и до степени 4*
• увеличение спленомегалии до 10 см и более по данным пальпации (при непальпируемой или спленомегалии 5 см и менее до лечения) или если пальпируемая спленомегалия до лечения >5 см, то увеличение более чем на 50% до не менее чем 10 см ниже реберной дуги по данным пальпации
Потеря ответа
• потеря документально установленного полного, частичного ответа или клинического улучшения на протяжении 8 недель и более; уменьшение полного ответа до частичного или частичного ответа до клинического улучшения таковым не является, если клиническое улучшение не потеряно в течение 8 недель; для потери ответа учитываются значения показателей до лечения, а не минимальные в ходе терапии

*оценка степеней проводится по шкале токсичности CTCAE [39]

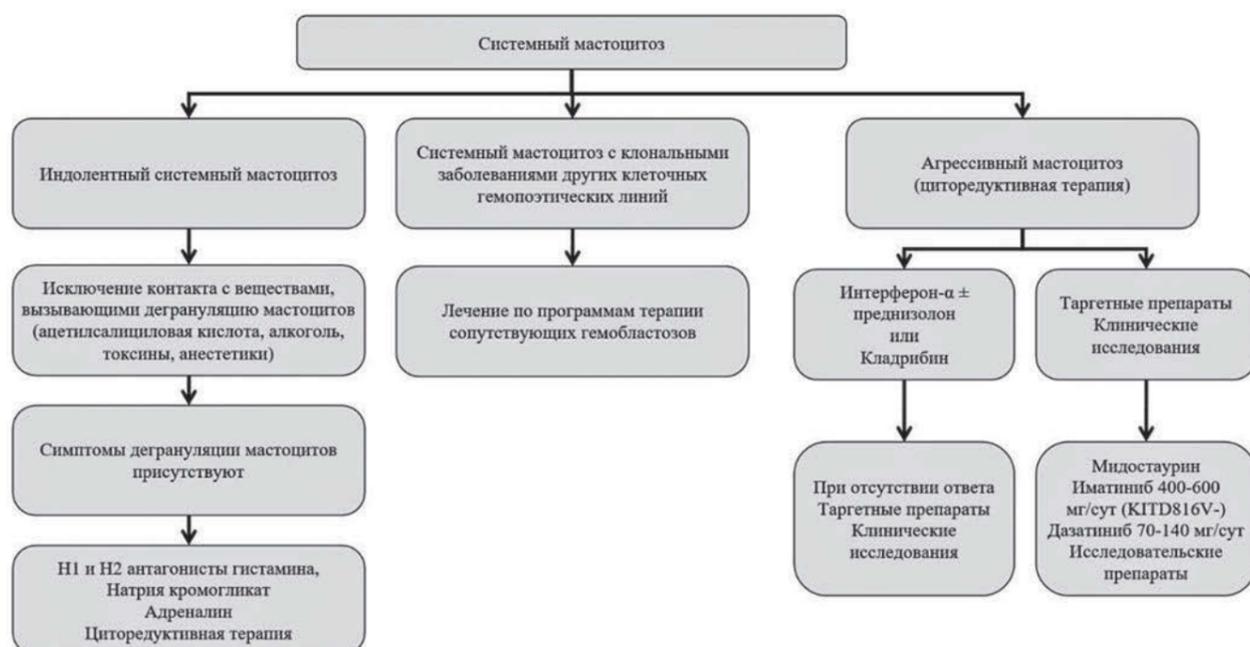


Рисунок 2. Терапевтическая тактика при системных мастоцитозах [9, 21, 37].

Клиническое наблюдение

Пациент 1990 г. рождения самостоятельно обратился к гематологу в июне 2022 г. с целью исключения системного мастоцитоза.

В возрасте 5 месяцев от рождения впервые появились высыпания на коже. Наблюдался у дерматолога по месту жительства с диагнозом Мастоцитоз. В возрасте около 15 лет проводилась стерильная пункция – со слов патологии не выявлено, документации не представлено. Других симптомов не отмечал. В динамике отмечает увеличение количества кожных высыпаний. Терапии не получает. Значимой сопутствующей соматической патологии не диагностировано. Реакций непереносимости лекарственных препаратов, пищевую аллергию не отмечал.

Клинический анализ крови 06.06.2022 г.: лейкоциты $4,81 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,96 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 156 г/л, MCV 91,7 фл, MCH 31,5 пг, тромбоциты 274×10^9 /л, базофилы 0,4 %, эозинофилы 2,1 %, нейтрофилы палочкоядерные 6 %, сегментоядерные 45,3 %, лимфоциты 46,2 %, моноциты 6 %.

При осмотре кожные покровы обильно покрыты пятнистой сыпью, симптом Унны-Дарье положительный. Периферической лимфаденопатии, гепатоспленомегалии не определяется (рисунки 3 и 4).

Результаты лабораторно-инструментального обследования: уровни триптазы, альбумина в норме. Кариотип от 19.07.2022 г.: 46XY[20]. Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации в гене KITD816V от 19.07.2022г: не обнаружена. Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутаций в гене ASXL1 от 19.07.2022г: мутации не обнаружены. Признаков остеопении по

данным денситометрии не выявлено. Гистологическое исследование костного мозга от 18.07.2022 г.: костные балки неравномерной толщины, поверхность балок неровная, встречаются «висячие» балки. Миелоидная ткань занимает 30-40 % объема межбалочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение составляет примерно 2-3:1. В гранулоцитарном ростке преобладают незрелые и

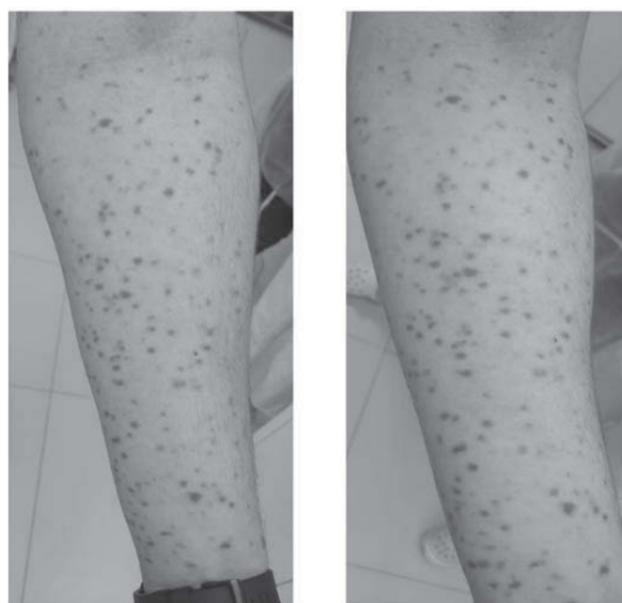


Рисунок 3. Кожные покровы конечностей при мастоцитозе (фотографии с разрешения пациента, личный архив В.А. Шуваева).

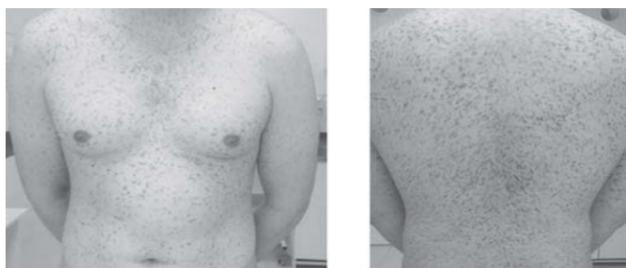


Рисунок 4. Кожные покровы туловища при мастоцитозе (фотографии с разрешения пациента, личный архив В.А. Шуваева).

созревающие формы, несколько увеличено количество эозинофильных гранулоцитов. Эритроидный росток образован группами из 5-10 нормобластов. Количество мегакариоцитов достаточное. В миелоидной ткани возле поверхности костных балок обнаружены многочисленные плотные скопления из атипичных клеток преимущественно веретеновидной формы (более 25 %) с овальными ядрами и широкой гипогранулярной цитоплазмой. В скоплениях насчитывается более 15 клеток. По периферии агрегатов заметны эозинофильные гранулоциты разной степени зрелости, в центре – группы из мелких лимфоцитов. Зоны пролиферации атипичных клеток сопровождаются ретикулиновым (MF-1) и коллагеновым фиброзом (Coll-3); в остальном объеме трепанобиоптата: MF-1 (очагово, около 20 % объема трепанобиоптата). При иммуногистохимическом исследовании атипичные клетки экспрессируют Mast cell tryptase, CD117, слабо – CD25 и не экспрессируют CD2, CD30. Мегакариоцитарный росток декорирован CD61. Гистологические изменения и результаты иммуногистохимического исследования в трепанобиоптате соответствуют поражению костного мозга при системном мастоцитозе (рисунки 5-7).

По результатам проведенного обследования у пациента однозначно были выявлены один большой диагностический критерий (инфильтрация костного мозга или других органов тучными клетками) и один малый диагностический критерий (патологическая форма тучных клеток), также, возможно, имеет место ещё один малый диагностический критерий (экспрессия CD25 тучными клетками). Диагностических признаков из групп В (опухолевая нагрузка) и С (агрессивность течения) выявлено не было. Объем проведенного обследования также позволил оценить прогноз течения заболевания.

В результате пациенту был установлен окончательный диагноз: Индолентный системный мастоцитоз КИТ-негативный. MAPSS 0 баллов (низкий риск).

В связи с отсутствием симптомов и поражения органов в качестве тактики было выбрано динамическое наблюдение: наблюдение гематолога по месту жительства, контроль клинического анализа крови, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, общего

билирубина, мочевой кислоты, креатинина 1 раз в 3 месяца с осмотром гематолога, контроль уровня триптазы сыворотки 1 раз в 6 месяцев, контрольное УЗИ органов брюшной полости, показатели обмена кальция и денситометрии 1 раз в год.

В данном клиническом наблюдении несмотря на наличие кожных изменений в течение всей жизни пациента, полноценное обследование у гематолога проведено и диагноз СМ был установлен более чем через тридцать лет при самостоятельном обращении пациента.

С учетом имеющейся информации о нередком переходе клинических форм СМ в ходе наблюдения, полноценное обследование и динамическое наблюдение таких пациентов у врача-гематолога является абсолютно необходимым. Это позволяет своевременно назначить весь комплекс симптоматической, а в настоящее время и таргетной терапии для того, чтобы сохранить продолжительность и не допустить инвалидизации и снижения качества жизни пациентов.

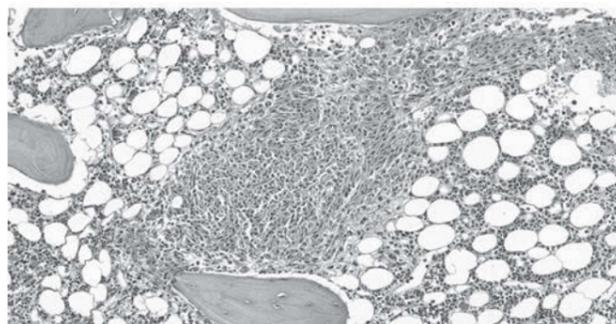


Рисунок 5. Микрофотография препарата костного мозга, окраска азур-эозин увеличение 40, предоставлена проф. Ю.А. Криволаповым и Д.В. Барамом.

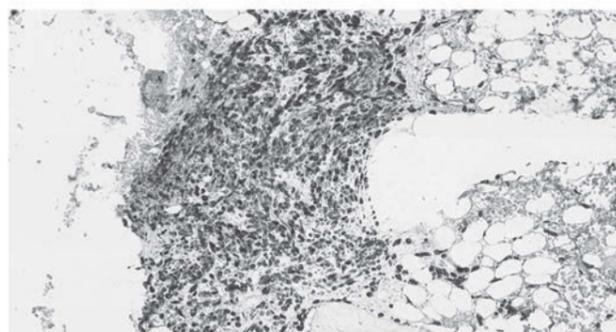


Рисунок 6. Микрофотография препарата костного мозга, иммуногистохимическое исследование с реакцией на триптазу тучных клеток (Mast cell tryptase) увеличение 40, предоставлена проф. Ю.А. Криволаповым и Д.В. Барамом.

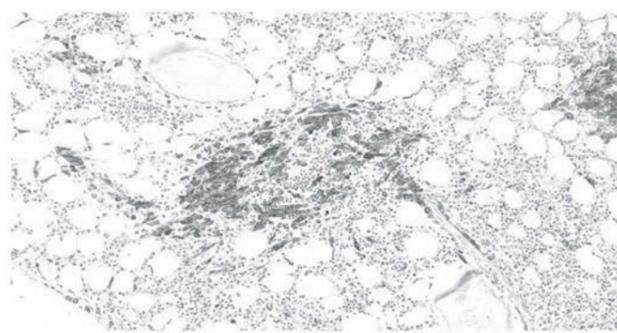


Рисунок 7. Микрофотография препарата костного мозга, иммуногистохимическое исследование с антителами к CD117, увеличение 40, предоставлена проф. Ю.А. Криволаповым и Д.В. Бараном.

Заключение

Мастоцитозы – редкий вариант МПН, связанных с клональной пролиферацией тучных клеток и избыточным накоплением их в тканях. Патогенез заболевания тесно связан с приобретенными мутациями гена KIT (D816V и др.), участвующими в передаче сигнала при пролиферации мастоцитов. Клинические проявления мастоцитозов обусловлены деградацией тучных клеток и выбросом биологически

активных веществ, имитирующих картину аллергических реакций. Течение мастоцитозов варьирует от ограниченных кожных форм до тучноклеточного лейкоза и сарком. Наибольшую диагностическую ценность в процессе постановки диагноза имеют: гистологическое с иммуногистохимическим исследованием пораженных органов и тканей, определение мутаций в гене KIT, уровня общей триптазы в сыворотке крови. Терапия больных мастоцитозами складывается из использования средств симптоматического, циторедуктивного и таргетного воздействия. Объем и сочетание необходимого терапевтического потенциала зависит от формы заболевания, характера и вида поражения органов и тканей. Несмотря на существующий арсенал терапевтических методов лечения, общая выживаемость агрессивных форм СМ не является длительной.

Необходимо повышение диагностической настороженности в отношении СМ врачей других специальностей, в первую очередь дерматологов. Также необходимо дополнительное информирование врачей-гематологов о возможном сопутствующем мастоцитозе при наличии клональных гемопатических заболеваний и возможностях таргетной терапии для снижения риска смерти, а также о своевременном определении показаний к выполнению алло-ТКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horny H.P., Sotlar K., Valent P. Mastocytosis: State of the Art. *Pathobiology*. // 2007. – Vol. 74, N 2. – P. 121–132.
2. Khoury J.D., Solary E., Ablu O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36. – P. 1703–1719.
3. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 283–295.
4. Sperr W.R., Escribano L., Jordan J.-H. et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. // *Leukemia Research*. – 2001. – Vol. 25, N 7. – P. 529–536.
5. Valent P., Sillaber C., Bettelheim P. The growth and differentiation of mast cells. // *Prog Growth Factor Res*. – 1991. – Vol. 3, N 1. – P. 27–41.
6. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M. et al. Serum Tryptase Levels in Patients with Mastocytosis: Correlation with Mast Cell Burden and Implication for Defining the Category of Disease. // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2002. – Vol. 128, N 2. – P. 136–141.
7. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissues, and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2005. – Vol. 13, N 3. – P. 205–220.
8. Lim K.-H., Tefferi A., Lasho T.L. et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 23. – P. 5727–5736.
9. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Vol. 90, N 3. – P. 250–262.
10. Zappulla J.P., Dubreuil P., Desbois S. et al. Mastocytosis in mice expressing human Kit receptor with the activating Asp816Val mutation. // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2005. – Vol. 202, N 12. – P. 1635–1641.
11. Tefferi A., Levine R.L., Lim K.H. et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and

- FIP1L1-PDGFR α correlates. // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 900–904.
12. Wilson T.M., Maric I., Simakova O. et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis. // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, N 3. – P. 459–463.
13. Patterns of Disease Progression in Patients with Systemic Mastocytosis: A US Population-Level Analysis Using Health Claims-Based Dataset / S. Mukherjee, D. Cattie, N. Pemmaraju et al. // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, №Supplement 1. – P. 6865.
14. Theoharides T.C., Valent P., Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, N 2. – P. 163–172.
15. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86 № 12. – С. 127–134.
16. Sotlar K., Horny H.P., Simonitsch I. et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: A novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. // *Am J Surg Pathol*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1319–1325.
17. Sotlar K., Cerny-Reiterer S., Petat-Dutter K. et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. // *Mod Pathol*. – 2011. – Vol. 24, N 4. – P. 585–595.
18. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, N 16. – P. 3085–3094.
19. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. // *Haematologica*. – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 1128–1132.
20. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H. et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. // *Am J Hematol*. – 2009. – Vol. 84. – P. 790–794.
21. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. // *Am J Hematol*. – 2019. – Vol. 94, N 3. – P. 363–377.
22. Hauswirth A.W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M. et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: Report of five cases and review of the literature. // *Leuk Res*. – 2004. – Vol. 28. – P. 249–257.
23. Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N. et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. // *Pathol Biol (Paris)*. – 2004. – Vol. 52. – P. 294–299.
24. Barete S., Lortholary O., Damaj G. et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, N 8. – P. 1009–1016.
25. Pagano L., Valentini C.G., Caira M. et al. Advanced mast cell disease: An Italian hematological multicenter experience. // *Int J Hematol*. – 2008. – Vol. 88. – P. 483–488.
26. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J. et al. Phase II study of dasatinib in philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. // *Clin Cancer Res*. – 2008. – Vol. 14. – P. 3906–3915.
27. Purtill D., Cooney J., Sinniah R. et al. Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: Four cases. // *Eur J Haematol*. – 2008. – Vol. 80. – P. 456–458.
28. Gotlib J., Kluijn-Nelemans H.C., George T.I. et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, N 26. – P. 2530–2541.
29. Reiter A., Kluijn-Nelemans H.C., George T. et al. Pooled Survival Analysis of Midostaurin Clinical Study Data (D2201 + A2213) in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (Advsm) Compared With Historical Controls. EHA Library. 2017: S788.
30. Gotlib J., Kluijn-Nelemans H., George T. et al. Midostaurin (PKC412) Demonstrates a high rate of durable responses in patients with advanced systemic mastocytosis: Results from the fully accrued global phase 2 KC412D2201 trial. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124: Abstract 636.
31. Real-World Management of Advanced Systemic Mastocytosis Treated with Midostaurin: Analysis of Patients Who Completed 12 Months of Follow-up from an Italian Observational Study (OVIDIO) / C. Papayannidis, F. Mannelli, L. Crosera et al. // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, №Supplement 1. – P. 9685.
32. Paul C., Sans B., Suarez F. et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: A phase 2a study. // *Am J Hematol*. – 2010. – Vol. 85. – P. 921–925.
33. Gotlib J., Baird J.H., George T.I. et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. // *Blood Adv*. – 2019. – Vol. 3, N 15. – P. 2264–2271.
34. An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis

- from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety / D.J. Deangelo, D.H. Radia, T.I. George et al. // Blood. – 2022. – Vol. 140, №Suppl. 1. – P. 3932-3934.
35. Ustun C., Gotlib J., Popat U. et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 22, N 8. – P. 1348–1356.
36. Ustun C., Reiter A., Scott B.L. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 3264–3274.
37. Reiter A., George T.I., Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. // Blood. - 2020. – Vol. 135, N 16. – P. 1365–1376.
38. Gotlib J., Pardanani A., Akin C. et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT); European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. // Blood. – 2013. – Vol. 121, N 13. – P. 2393–2401.
39. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.