



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК  
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX №3 2024

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ  
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XX № 3 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](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

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

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

---

Обложка и художественное оформление *М.В. Келер*

Компьютерная верстка *М.В. Келер*

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

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

Подписано в печать 17.07.2024 г. Дата выхода 17.07.2024 г. Формат бумаги 60 × 90 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

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 +

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Бессмельцев С.С.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ИКСАЗОМИБА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ И ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ/РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	4
--	---

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<i>Кобылянская В.А., Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Бессмельцев С.С.</i> СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПЕРИОД ПОЛНОЙ И ЧАСТИЧНОЙ РЕМИССИИ .....	17
---	----

### ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

<i>Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.</i> СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 2).....	23
--	----

<i>Михайлова Н.Б.</i> ЛИМФОМА ХОДЖКИНА.....	33
--	----

## CONTENTS

### EDITORIAL ARTICLE

<i>Bessmeltsev S.S.</i> EFFICACY OF ORAL IXAZOMIBE IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED/REFRACTORY FORMS OF MULTIPLE MYELOMA IN REAL CLINICAL PRACTICE .....	4
--	---

### ORIGINAL ARTICLES

<i>Kobilyanskaya V.A., Shilova E.R., Morozova T.V., Bessmeltsev S.S.</i> THE STATE OF SOME PARAMETERS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA DURING COMPLETE AND PARTIAL REMISSION .....	17
---	----

### HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

<i>Zenina M.N., Bessmeltsev S.S.</i> SCHEME OF HEMATOPOIESIS .....	23
---	----

<i>Mikhailova N.B.</i> HODGKIN'S LYMPHOMA.....	33
---	----



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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ИКСАЗОМИБА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ И ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ/РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Резюме.** Иксазомиб – первый пероральный ингибитор протеасомы, одобренный в комбинации с леналидомидом-дексаметазоном (Ixa-Rd) для лечения пациентов с ММ, которые ранее получили  $\geq 1$  линии терапии. Одобрение было основано на результатах международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы TOURMALINE-MM1. Исследование TOURMALINE-MM1 продемонстрировало статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS) при применении иксазомиба-Rd по сравнению с плацебо-Rd у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (RRMM). Однако результаты клинических испытаний не всегда воплощаются в реальные результаты. Кроме того, зачастую они носят ретроспективный характер. Исследование REMIX является одним из крупнейших проспективных реальных анализов эф-

фективности Ixa-Rd при RRMM. Среди пациентов, получающих Ixa-Rd в 2-й и 3-й линиях терапии, медиана беспрогрессивной выживаемости (mPFS) была аналогична для пациентов, ранее получавших леналидомид (19,5 мес.), и не получавших его (22,6 мес.,  $p=0,29$ ). mPFS составила 19,1 мес. у пациентов моложе 80 лет и 17,4 мес. у пациентов в возрасте 80 лет и старше ( $p=0,06$ ). Результаты исследования REMIX согласуются с результатами TOURMALINE-MM1 и подтверждают пользу комбинации Ixa-Rd в реальной клинической практике. Схема Ixa-Rd зарекомендовала себя как безопасный и эффективный вариант лечения для реальных пациентов с рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы.

**Ключевые слова:** рецидив и рефрактерная множественная миелома, реальные доказательства, иксазомиб, эффективность, безопасность, пожилые люди

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

## EFFICACY OF ORAL IXAZOMIBE IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED/REFRACTORY FORMS OF MULTIPLE MYELOMA IN REAL CLINICAL PRACTICE

**Abstract.** Ixazomib, the first oral proteasome inhibitor, is approved in combination with lenalidomide-dexamethasone (Ixa-Rd) for the treatment of MM patients who previously received  $\geq 1$  line therapy. Approval was based on the results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study TOURMALINE-MM1. TOURMALINE-MM1 demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival when using ixazomib-Rd compared with placebo-Rd in patients with recurrent/refractory multiple myeloma (RRMM). However, the results of clinical trials are not always translated into real results. In addition, they are often retrospective in nature. The REMIX study is one of the largest prospective, real-world analysis of the effectiveness of Ixa-Rd in the setting

of RRMM. Among patients receiving Ixa-Rd as second-line treatment and as third-line treatment, median progression-free survival (mPFS) was similar for patients previously exposed to lenalidomide (19.5 months) than for those lenalidomide naive (not exposed, 22.6 months,  $p = 0,29$ ). mPFS was 19.1 months in patients younger than 80 years and 17.4 months in those 80 years or older ( $p = 0,06$ ). The results of the REMIX study are consistent with the results of TOURMALINE-MM1 and confirm the benefit of Ixa-Rd combination in real life. The Ixa-Rd regimen has proven to be a safe and effective treatment option for real patients with RRMM.

**Keywords:** relapse and refractory multiple myeloma, real world evidence, ixazomib, effectiveness, safety, elderly

**Введение.** Рецидивы/рефрактерность неизбежно наступают у больных ММ, достигших ремиссии. При-

чем каждая последующая ремиссия короче предыдущей, а развившийся рецидив обычно более агрессив-

вен, чем предшествующий и гораздо хуже поддается лечению. В последние 2 десятилетия все большее внимание обращается на новые перспективные методы лечения, содержащие лекарственные препараты, кардинально отличающиеся по механизму действия от химиотерапевтических средств – ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела [1]. Эти новые методы лечения предлагают пациентам существенно обновленные терапевтические опции, увеличивающие период времени до очередного рецидива/рефрактерности ММ (РРММ). Однако, несмотря на широкий диапазон одобренных лекарственных препаратов и методов лечения, клоная гетерогенность и приобретенная резистентность, как правило, требуют перевода на новый класс лекарственных средств или на агент второго/третьего поколения с рациональными комбинациями для усиления ответа [2-4].

Принятие решения о лечении таких пациентов становится все более сложным. Устойчивость к одному или нескольким препаратам имеет особенно плохие результаты выживаемости, что является одним из наиболее важных факторов, влияющих на выбор терапии у пациента с прогрессированием заболевания. Кроме того, у части пациентов наблюдается развитие нежелательных явлений (НЯ), требующих снижения доз препаратов или даже отмены терапии, поэтому остается потребность в разработке не только эффективной, но и переносимой терапии [1,5]

Оптимальная стратегия при РРММ нередко представляет собой проблему для практикующих врачей. При выборе лечебного подхода чрезвычайно важным является анализ 3 групп факторов, определяющих успех лечения [1, 6, 7]:

### 1. Связанные со специфическим лечением:

- Тип предшествующей терапии, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК)
- Глубина и продолжительность предшествующего ответа
- Чувствительность/рефрактерность к предшествующей терапии
- Безопасность/переносимость предшествующей терапии

### 2. Связанные с заболеванием:

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

### 3. Связанные с пациентом:

- Возраст/ослабленность
- Почечная недостаточность
- Нарушение функции печени
- Коморбидность

- Соматический статус
- Социальные факторы
- Предпочтение пациента

Иксазомиб – первый пероральный ингибитор протеасомы, который был одобрен в Европе и США в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с РРММ, получивших, по крайней мере, одну линию предшествующей терапии, и зарегистрирован в Российской Федерации в 2017 г.

Клиническое исследование TOURMALINE-MM1 является базовым по оценке эффективности и безопасности триплета иксазомиб+леналидомид+дексаметазон (Ixa-Rd) у пациентов с РРММ [8, 9]. Исследование было проведено в популяции пациентов, получивших 1 линию (медиана) предшествующей терапии (диапазон 1–3). Убедительно продемонстрирована значительно более длительная выживаемость без прогрессирования (PFS) в группе пациентов, получивших иксазомиб в комбинации с дуплетом Rd, чем в группе с плацебо-Rd (20,6 мес. по сравнению с 14,7 мес.) и значительное увеличение общей частоты ответа. Преимущество по PFS получено во всех выделенных подгруппах пациентов, включая низкий клиренс креатинина, стадию III по ISS и возраст >75 лет. Неожиданным оказался факт отсутствия различий медианы PFS в группах высокого и стандартного риска (21,4 мес. и 20,6 мес. соответственно). Причем преимущество в отношении PFS в группе Ixa-Rd по сравнению с плацебо-Rd было устойчивым при анализе различных пороговых значений для положительных результатов del(17p) и t(4;14).

Результаты этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III показали, что добавление иксазомиба к Rd значительно улучшило не только эффективность лечения, но и качество жизни, поддерживая ее в течение всего цикла лечения, что отражает ограниченную дополнительную токсичность, наблюдаемую при терапии IxaRd по сравнению с плацебо-Rd. Эти результаты подтверждают целесообразность долгосрочного использования схемы IxaRd без какого-либо пагубного воздействия на качество жизни пациентов [10].

Важен и тот факт, что ингибиторы протеасомы и даратумумаб назначались чаще в группе плацебо-Rd из-за более раннего прогрессирования заболевания по сравнению с группой иксазомиб-Rd. Кроме того, у пациентов, которые не получали последующую терапию, наблюдалась большая польза от применения иксазомиба-Rd, чем плацебо-Rd, по сравнению с теми, которые получали терапию.

Эффективность Ixa-Rd нашла подтверждение в исследовании, проведенном в Китае, в котором также отмечено существенное (на 67%) улучшение PFS при применении иксазомиба в сравнении с плацебо (HR= 0,598, 95%CI: 0,367–0,972; p = 0,035; медиана составила 6,7 мес. (95%CI: 4,63–9,53) против 4,0 мес. (95%CI: 2,79–5,52) [11]. В этом исследовании отмечено улучшение общей выживаемости (OS) на

139% при применении иксазомиба-Rd по сравнению с плацебо-Rd ( $p=0,001$ ), причем с 10-месячной разницей между группами. Преимущество OS при применении иксазомиба-Rd наблюдалось во всех анализируемых подгруппах, и не зависело от возраста, статуса заболевания, предшествующей терапии и функции почек.

В недавно увидевшем свет 2 томе федерального руководства по гематологии, представлены сведения, охватывающие результаты данных клинических исследований, которые демонстрируют роль иксазомиба в лечении рецидивирующей/рефрактерной ММ [1].

**Цель настоящего обзора.** Обновление и систематизация данных об эффективности и безопасности иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы, с акцентом на реальную клиническую практику и с учетом факторов, определяющих успех лечения.

Почему это важно? Подсчитано, что значительная доля типичных пациентов с РРММ (примерно 40%) исключена из клинических исследований, что делает адаптацию результатов клинических разработок в реальной клинической практике достаточно сложной и неопределенной.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные применению триплета иксазомиб+леналидомид+дексаметазон (IxaRd) в реальной клинической практике. Для изучения отобраны 39 работ, опубликованных в преобладающем большинстве в течение последних 10 лет. Включение источников более ранних периодов публикации допускалось в связи с высокоинформативным материалом либо если это были первоисточники.

**Результаты.** Иксазомиб (Ixa) – это селективный обратимый ингибитор 20S протеасомы, который был отобран из библиотеки ингибиторов протеасомы структурных производных борной кислоты на основании ряда существенных отличий физико-химических свойств препарата от бортезомиба. Подобно бортезомибу и карфилзомибу, иксазомиб связывается преимущественно с его  $\beta 5$ -субъединицей, обладающей химотрипсиноподобной активностью. В миеломных клетках иксазомиб ингибирует протеасомную активность с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC50), равной 3,4 нмоль. Связь с  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -субъединицами происходит при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую, и поэтому не имеет практического значения. Иксазомиб быстро абсорбируется после приема через рот с достижением максимальной концентрации в плазме через 1 час. Абсолютная биодоступность одной принятой капсулы составляет 58%. Короткий период диссоциации иксазомиба от протеасомы (18 мин против 110 мин для бортезомиба) обеспечивает

лучшее распределение в тканях [12, 13].

В доклинических исследованиях иксазомиб продемонстрировал, во-первых, активное воздействие на жизнеспособность и апоптоз опухолевых клеток, а во-вторых – синергизм с леналидомидом. Иксазомиб запускает апоптоз миеломных клеток как по внутреннему (каспаза-9), так и внешнему (каспаза-8) сигнальным путям через активацию проапоптотических белковых систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA и Rb-E2F; индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума в ответ на нарушение холдинга белков, а также ингибирует ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) [1, 13].

Для большинства больных ММ пероральный препарат всегда в приоритете. Как при назначении любого нового терапевтического препарата, выбор Ixa основан на поиске баланса между эффективностью, токсичностью и характеристиками пациента, включая возраст, слабость/хрупкость или цитогенетические аномалии. При раннем рецидиве выбор лечения в основном ориентирован на рефрактерность к леналидомиду и/или бортезомибу. У пожилых пациентов оценка хрупкости и сопутствующих заболеваний имеет большое значение для выбора лечения [1, 14-17]. Пожилой возраст часто связан с недостаточностью функции органов, что может снизить переносимость и повлиять на результаты терапии. Однако строгие критерии приемлемости в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как нарушение функции почек и сердечно-сосудистые заболевания, ограничивая обобщаемость РКИ.

Именно у такой категории пациентов наличие полностью пероральной комбинации может представлять большой интерес. Недопредставленность пожилых пациентов и пациентов с распространенными сопутствующими заболеваниями и пониженным соматическим статусом в РКИ может привести к заметным пробелам в реальной клинической практике [18, 19].

Определение наиболее подходящих последовательностей лечения для каждого пациента, с учетом их характеристик и использованием каждой линии терапии, требует большего понимания в реальной практике [15, 20-22]. Реальные исследования необходимы для обобщения результатов на реальных популяциях пациентов.

В этой связи мы хотим обратить внимание именно на реальную клиническую практику. Во-первых, рассмотрим результаты исследования Sokol J. et al., целью которого была оценка эффективности и безопасности триплета Ixa-Rd в реальной клинической практике [22]. Исследование привлекает внимание уже тем, что были проанализированы результаты лечения пациентов с РРММ, получавших Ixa-Rd в сопоставлении с результатами исследования TOURMALINE-MM1. Проанализированы результаты 106 пациентов с ММ, получавших лечение IxaRd в 2 академических центрах Словакии до прогрессии,



непереносимой токсичности или смерти. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 63 года. Медиана числа линий предшествующей терапии составляла 2 (диапазон 1-7) по сравнению с 1 линией в исследовании TOURMALINE-MM1. Большинство пациентов в обеих исследуемых популяциях имели рецидив заболевания: 79,2% в настоящем исследовании и 77% в исследовании TOURMALINE-MM1. Основная часть пациентов имела высокий риск по шкале ISS (56%), в то время как в исследовании TOURMALINE-MM1 доля больных с ISS III равнялась 12%. Медиана времени от момента постановки диагноза ММ была короче (28,5 против 44,2 месяца), т.е. пациенты в данном когортном исследовании находились на лечении иксазомибом более короткий промежуток времени.

После 29 месяцев наблюдения, 41,5% пациентов все еще продолжали лечение, медиана беспрогрессивной выживаемости (mPFS) составила 43 мес. (95%CI: 35,6-50,4), то есть почти вдвое больше, чем в исследовании TOURMALINE-MM1. Был проведен подгрупповой анализ PFS с учетом возраста, стадий по ISS, числа линий предшествующей терапии, цитогенетического риска и ответа на лечение. Выявлена тенденция к более длительной выживаемости без прогрессии у молодых пациентов в сравнении с пожилыми пациентами ( $\leq 65$  лет: 43 мес. [95%CI: 25,7-52,3] против  $> 75$  лет: 13 мес. [95%CI: 0,0-28,0]); у пациентов с ISS I по сравнению с продвинутой стадиями ММ; у пациентов, которые получили меньшее количество предшествующих линий терапии (1 линия: 45 мес. [95%CI: 43,4-46,6] против 2-х линий: 33 месяца [95%CI: 24,3-41,7]); у пациентов с лучшим ответом на терапию (полный ответ: не достигнут против стабилизации: 7 мес. [95%CI: 25,0-41,3]).

Обращала на себя внимание совершенно иная ситуация среди пациентов стандартного и высокого цитогенетического риска. Медиана PFS у пациентов со стандартным риском составила 39 месяцев (95% CI: 25,8-52,2), а при высоком риске 31 мес. (95%CI: 29,0-33,0), то есть существенных различий не обнаружено, как и в клиническом исследовании TOURMALINE-MM1. Медиана общей выживаемости не достигнута. Общий уровень ответа составил 74,5%. Пациенты, которые получили ранее только одну линию терапии, достигли полного ответа (13,1%), очень хорошо (охЧО) или частичного ответа (80,4%). У пациентов, получивших более двух линий предшествующей терапии, частота охЧО или частичного ответа (ЧО) составила 27,3%, стабилизация – 50% и прогрессия ММ наблюдалась у 22,7% больных. Ни один из этих пациентов не достиг полного ответа.

В представленном исследовании больные РРММ получили Ixa-Rd в реальной клинической практике. Длительность наблюдения в этом исследовании была на 6 месяцев дольше, чем в TOURMALINE-MM1, изученная популяция моложе, но с более продвинутыми стадиями ММ по ISS, с большим числом линий

предшествующей терапии, и почти все пациенты ранее получали бортезомиб в отличие от исследования TOURMALINE-MM1. Тем не менее, mPFS в два раза превысила таковую в исследовании TOURMALINE-MM1 (43,0 против 20,3 месяца). Это преимущество скорее всего было связано с тем, что пациенты, вошедшие в исследование, имели менее длительный анамнез заболевания, чем пациенты в TOURMALINE-MM1 [23]. Такое предположение подтверждается тем, что пациенты, получившие меньше линий предшествующей терапии, достигали более глубоких ответов и более длительной беспрогрессивной выживаемости. Исследование Sokol J. et al. [22] не выявило преимущества PFS у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска над стандартным риском, что наблюдалось и в исследовании TOURMALINE-MM1. Лечение по схеме Ixa-Rd переносилось вполне удовлетворительно. Чаще всего все НЯ можно было отнести к 1-2 ст. тяжести

В целом сходные результаты показало еще одно исследование, целью которого была также оценка результатов лечения пациентов с РРММ в реальных условиях комбинацией на основе иксазомиба [24]. Исследование, как и предыдущее, носило ретроспективный характер. В общей сложности в анализ вошло 78 больных ММ разного пола с рецидивом/рефрактерностью. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон 38-90), медиана наблюдения – 22 мес. (диапазон 1-39), а длительности заболевания с момента постановки диагноза – 55 мес. Болезнь была оценена как "клинически агрессивная" у 37% пациентов. 64% больных получили иксазомиб во 2-й линии терапии, 19% – в 3-й линии. Большинство больных (87%) ранее получали бортезомиб-содержащие режимы терапии, 41% – иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид). 35% больных рецидивировали после выполненной ранее АутоТГСК. У двадцати девяти (48% из 60 доступных) больных выявлены хромосомные aberrации высокого риска t(4:14), t(14:16), del17p) или (+1q21). Большинство пациентов (82%) получали иксазомиб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd).

Частота общего ответа (ЧОО) на комбинацию IxaRd составила 88%. 45% пациентов достигли охЧО или выше. В исследовании не выявлено существенной разницы в зависимости от числа линий предшествующей терапии. Так, ЧОО при назначении иксазомиба во 2-й, 3-й и  $> 3$ -х линий терапии достигла 85%, 100% и 82% соответственно. Медиана PFS составила 77% и 47% на 12 и 24 мес. соответственно. Медиана OS не была достигнута, а 12-месячная и 24-месячная составила 91% и 80% соответственно. Высокая активность ЛДГ, пожилой возраст ( $> 65$  лет) и клиническая агрессивность болезни были связаны с худшим значением PFS. Не было обнаружено никакого влияния на PFS цитогенетического риска, признаков CRAB синдрома, предшествующей противоопухолевой терапии и АутоТГСК.

По мнению авторов, схема IxaRd является эффективным и безопасным режимом терапии при РРММ в реальных условиях и вполне сопоставима с данными РКИ. Терапия IxaRd имела наиболее благоприятные результаты среди пациентов, которые оставались без прогрессирования  $\geq 24$  месяца после индукции бортезомиб-содержащими режимами.

Такие оптимистичные результаты подтверждаются сообщениями нескольких других исследовательских групп. Так, были представлены данные реальной клинической практики из чешского регистра моноклональной гаммапатии и INSIGHT [25]. Опубликованы также позитивные результаты венгерской когорты больных с РРММ, получавших IxaRd [26].

В таблице 1 представлено несколько основных исследований по оценке эффективности и безопасности Ixa-Rd, в том числе в реальной клинической практике [24, 26, 29, 30, 31].

Более подробно мы хотим остановиться на результатах исследования REMIX, которое является одним из крупнейших проспективных исследований, предоставивших убедительные доказательства эффективности комбинации Ixa-Rd в реальных условиях [27]. REMIX — это неинтервенционное многоцентровое исследование, проведенное во Франции у пациентов с РРММ, которым был назначен пероральный иксазомиб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (Ixa-Rd). В исследование были включены взрослые пациенты, получившие не менее 1 линии предшествующей терапии, а Ixa должен был быть инициирован одновременно с Rd. Первичной конечной точкой были mPFS и показатели PFS, оцениваемые в сроки наблюдения 12, 18, 24 и 36 месяцев. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (OS), определяемую как временной интервал с даты первой дозы Ixa до даты смерти, через 12, 18, 24, 36, 42 и 48 месяцев и продолжительность ответа (DoR) — интервал между лучшим ответом на лечение до прогрессирования или смерти, который когда-либо происходил первым среди пациентов с по крайней мере частичным ответом (ЧО). Данные собирались каждые 3 месяца в течение первых двух лет, а затем каждые 6 месяцев до окончания исследования. Сведения о безопасности отслеживали в течение 30 дней после последнего введения лечебной дозы препаратов. Коморбидность оценивали с помощью индекса коморбидности Чарльсона, а слабость/хрупкость с помощью упрощенной шкалы слабости, включающей возраст, индекс коморбидности Чарльсона и ECOG-PS (шкалы оценки тяжести пациента) [27]. PFS, OS и ЧО определяли в целом и в рамках подгрупп: в соответствии с линиями лечения (вторая — L2, третья — L3 и  $\geq$  четырех — L4+), возрастными группами больных (< 80 лет по сравнению с  $\geq 80$ -летними), слабостью/хрупкостью (хрупкие vs не хрупкие), предыдущим лечением леналидомидом, времен-

ным интервалом между последним использованием леналидомидом и Ixa-Rd ( $\leq 12$  месяцев по сравнению с  $> 12$  месяцев), почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $> 50$  мл/мин, 30–50 мл/мин,  $\leq 30$  мл/мин), АутоТГСК, сопутствующими заболеваниями (индекс Чарльсона) и цитогенетическими аномалиями на исходном уровне (стандартный риск по сравнению с высоким, определяемым как del(17p) и/или t(4;14) и/или t(14;16).

В исследование REMIX были включены 376 пациентов, которым инициировали Ixa одновременно с Rd в период с августа 2017 года по октябрь 2019 года. 32 пациента в ходе обследования и уточнения анамнеза были исключены из анализа. Перед включением в исследование медиана возраста большинства больных составила 71 год, но 69 (18,4%) пациентов были старше 80 лет. 48,8% пациентов были отнесены к слабым, а 62,8% имели по крайней мере одну сопутствующую болезнь. 18,2% пациентов имели ECOG-PS  $\geq 2$ , включая 4 пациентов (1,9%) с ECOG-PS=3. Большинство пациентов, 227 (60,4%), получили только 1 предшествующую линию терапии, но были и такие, которые получили до 4 и более линий терапии. Так, схема Ixa-Rd была назначена в качестве 2-й линии 60,0% пациентам, 3-ей — 18% и  $\geq 4$ -й — 22%. Преобладающая часть пациентов (91,7%) ранее лечились бортезомибом, 65,1% — иммуномодуляторами (39,2% — леналидомид и 42,4% — талидомид) и у 14% пациентов предшествующее лечение включало даратумумаб. В качестве 2-й, 3-й и  $\geq 4$ -й линии терапии леналидомид получали 10,6%, 73,5% и 91,3% больных соответственно. Медиана продолжительности предшествующего приема леналидомидом была одинаковой независимо от линии терапии (16,0–18,0 месяцев), а медиана времени от последней дозы леналидомидом до начала Ixa-Rd составила 16 месяцев. Около половины пациентов (44,5%) в анамнезе имели АутоТГСК; 53,3% пациентов в третьей или  $\geq 4$ -й линии терапии по сравнению с 38,8% во второй линии.

В основном Ixa был назначен в полной дозе 4 мг/день (90,4% пациентов), в то время как остальным пациентам доза была снижена до 3 мг/день или меньше. Начальная суточная доза леналидомидом варьировала от 25 мг (61,3% больных) до 20 мг (4,0% пациентов), причем 16,9% больных получали 15 мг/день, 17,7% — 10 мг/день или менее. Дексаметазон назначался в суточной дозе 40 мг или 20 мг у 52,7% и 43,0% пациентов соответственно.

После медианы наблюдения равной 28,7 (диапазон 0,4 – 49,5) месяцев, у 226 из 358 (63,1%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания или наступил летальный исход. Кривые PFS по Каплан-Мейеру в общей популяции больных показаны на рисунке 1, из которого следует, что mPFS в целом составила 19,1 мес. (95% CI [15,9–21,5]) (рисунок 1а), но у пациентов, получавших Ixa-Rd в качестве второй линии терапии (L2) — 21,5 мес. (95% CI

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

[19,2–24,8]], а в качестве третьей линии (L3) – 21,9 мес. (95% CI [16,2–28,7]), четвертой или более позд-

них линий терапии (L4+) – 5,8 мес. (95% CI [4,8–9,4]) (рисунок 1b).

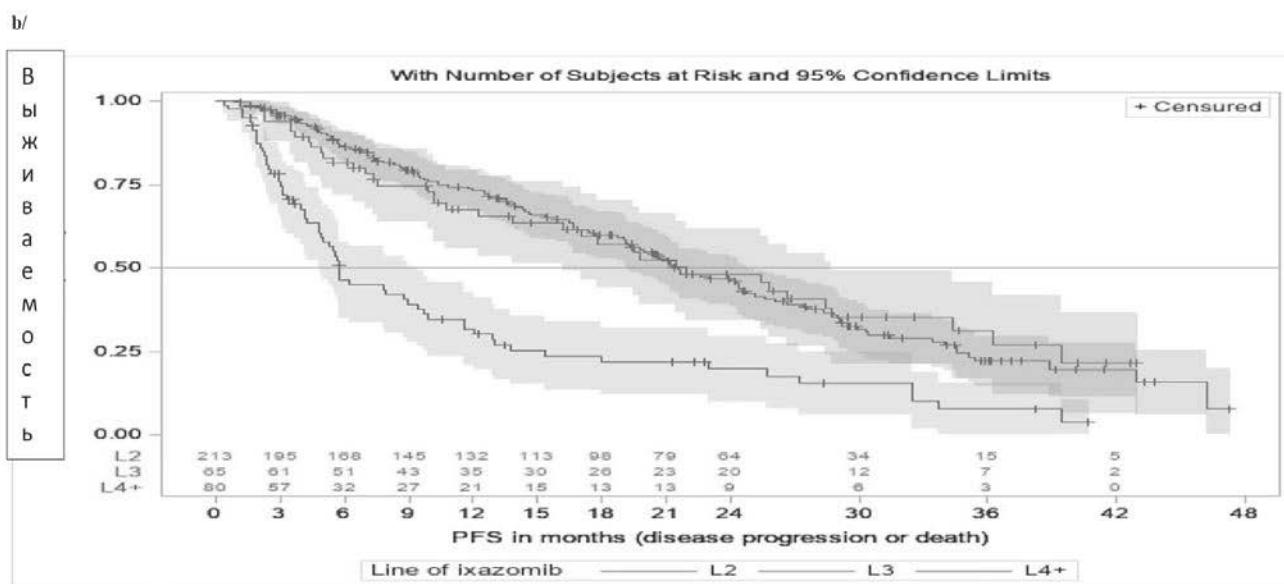
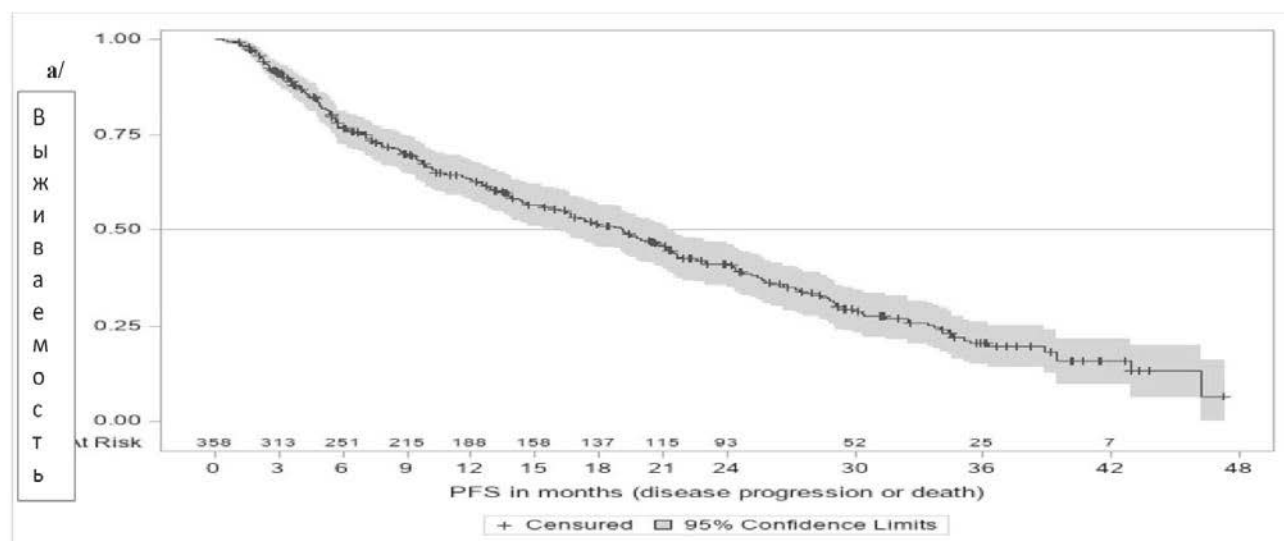


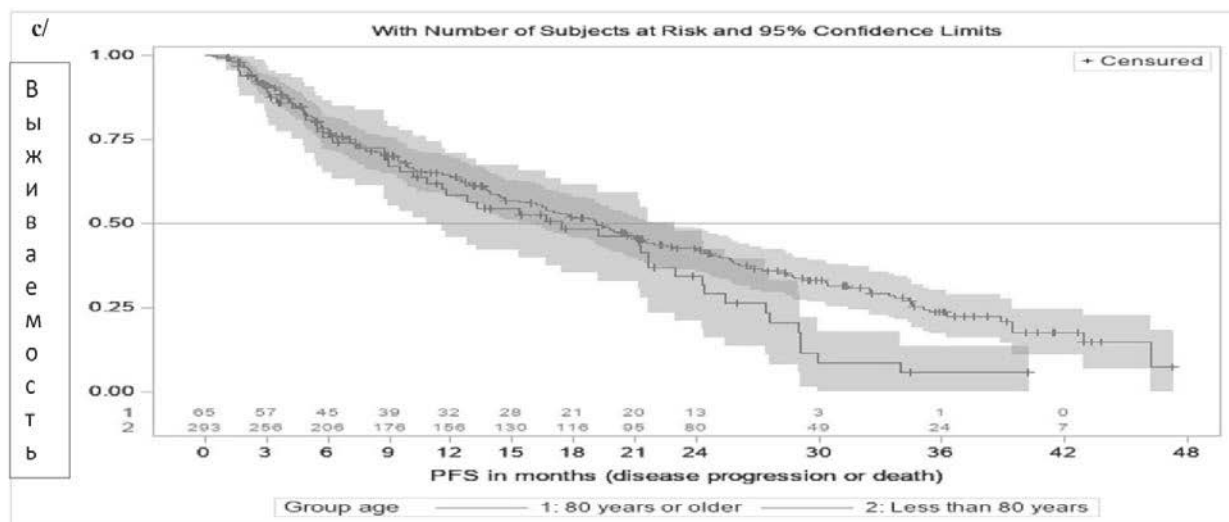
Рисунок 1. Распределения PFS с 95% доверительными интервалами в а/ общей популяции; б/ пациенты, получающие Ixa-Rd в качестве терапии второй линии или в качестве терапии третьей линии и за ее пределами

Примечание. PFS in months (disease progression or death) – беспрогрессивная выживаемость в месяцах (прогрессия или смерть); Line of ixazomib – линия терапии иксазомибом

Весьма показательны оказались результаты лечения в выделенных подгруппах больных. Так, у пациентов моложе 80 лет mPFS составила 19,1 месяца (95% CI [15,9–21,9]), а у больных в возрасте 80 лет или старше – 17,4 месяца (95% CI [10,8–23,0]) ( $p=0,06$ ), то есть без существенных отличий (рисунок 2с). В то же время mPFS была значительно ниже у ослабленных пациентов по сравнению с сохранным соматическим статусом (14,6 мес. (95% CI [10,8–21,3] по сравнению с 21,5 мес. (95% CI [17,0–29,1]),  $p < 0,01$ , рисунок 2d). Однако примечательно, что mPFS была сходной у пациентов с и без предшествующей АутоТГСК (19,8

месяца (95% CI [14,3, 24,8]) и 17,8 месяцев (95% CI [14,4–21,5])  $p=0,30$ ), а также в подгруппах коморбидных больных (с сопутствующими заболеваниями: 19,5 мес. (95% CI [12,8–24,0]) и без сопутствующих заболеваний: 18,8 мес. (95% CI [15,3–21,9];  $p=0,67$ ). Что касается цитогенетического профиля, то, как и в выше приведенных исследованиях, не обнаружено существенных различий – mPFS составила 21,2 мес. (95% CI [14,7–25,6]) в группе стандартного риска, 19,8 мес. (95% CI [16,4–29,0]) в группе высокого риска и 15,4 месяца (95% CI [11,6–21,0]) в группе без оценки степени риска ( $p=0,07$ ).





Log-rank test:  $p = 0.06$

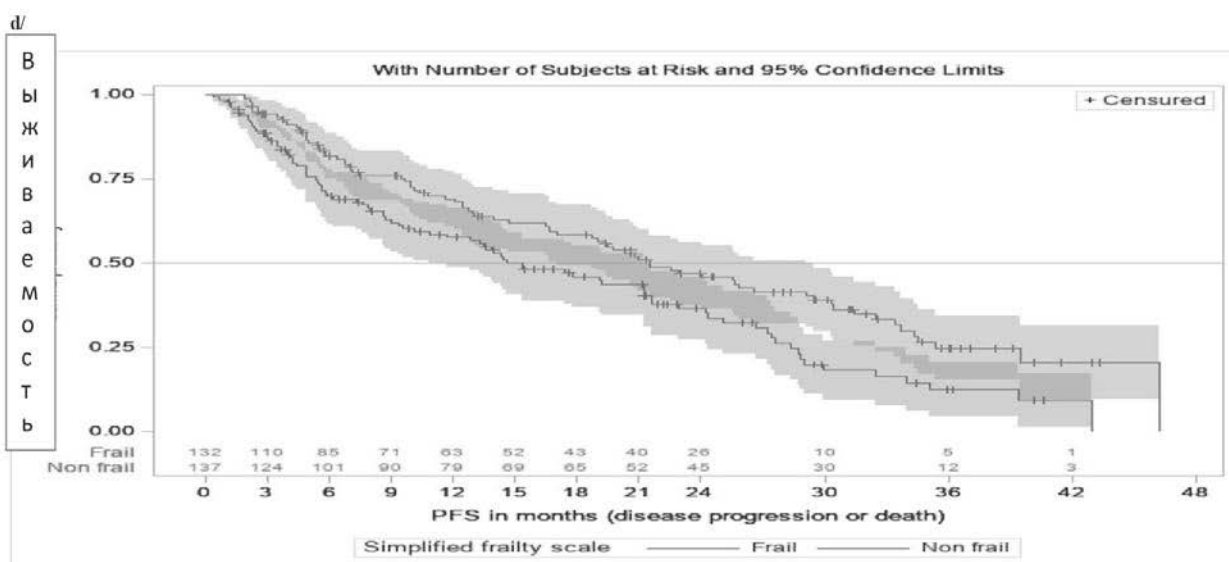


Рисунок 2. Распределения PFS с 95% доверительными интервалами в с/ пациенты в возрасте до 80 лет и старше; d/ ослабленные больные (Fral) и пациенты с сохранным соматическим статусом (Non frail). Примечание. Simplified frailty scale – упрощенная шкала слабости/хрупкости

ЧОО составила 73,1% в группе больных с Ixa-Rd, причем ответ был сопоставимым в возрастных группах: 72,4% у людей в возрасте <80 лет и 76,8% у людей в возрасте  $\geq 80$  лет. Ответ был выше в тех случаях, когда Ixa-Rd применялся в качестве 2 и 3 линии терапии (80,3% и 70% соответственно) и меньше, когда в четвертой или более линий терапии (54,4%). Медиана DoR в целом составила 10,9 мес. (95% CI [8,7–14,8]).

На момент настоящего анализа медиана OS в целом еще не была достигнута. Оценочный показатель OS на 12 мес., 24 мес., 36 мес., 42 мес. и 48 мес. составил 82,2%, 71,6%, 58,3%, 55,4% и 52,4% соответственно. Только в подгруппе пациентов, получавших лечение IxaRd в L4+, медиана OS достигнута и составила 18,5 мес. (95% CI [11,0, 33,7]). У пациентов старше 80 лет медиана OS составила 31,6 месяца (95% CI [23,0, не достигнуто]).

При фокусе на вторую и третью линию терапии, обращало на себя внимание, что mPFS была аналогична в подгруппах пациентов, ранее получавших леналидомид (mPFS – 19,5 мес. (95% CI [14,3–28,4]) и у пациентов, не получавших леналидомид (mPFS – 22,6 мес., 95% CI [20,0–26,7]),  $p=0,29$  (рисунок 3) независимо от каких-либо различий в характеристиках пациентов в обеих подгруппах. Эти результаты были похожи лишь в том случае, когда анализ был сосредоточен на пациентах второй линии. У предварительно подвергшихся воздействию леналидомидом пациентов, когда время между последней дозой леналидомида и началом Ixa-Rd  $\leq 12$  мес., mPFS составила 7,4 мес. (95% CI [4,9–17,8]), в то же время, когда этот период превысил 12 мес. – 25,8 мес. (95% CI [15,9–не достигнуто]), ( $p=0,0043$ ).

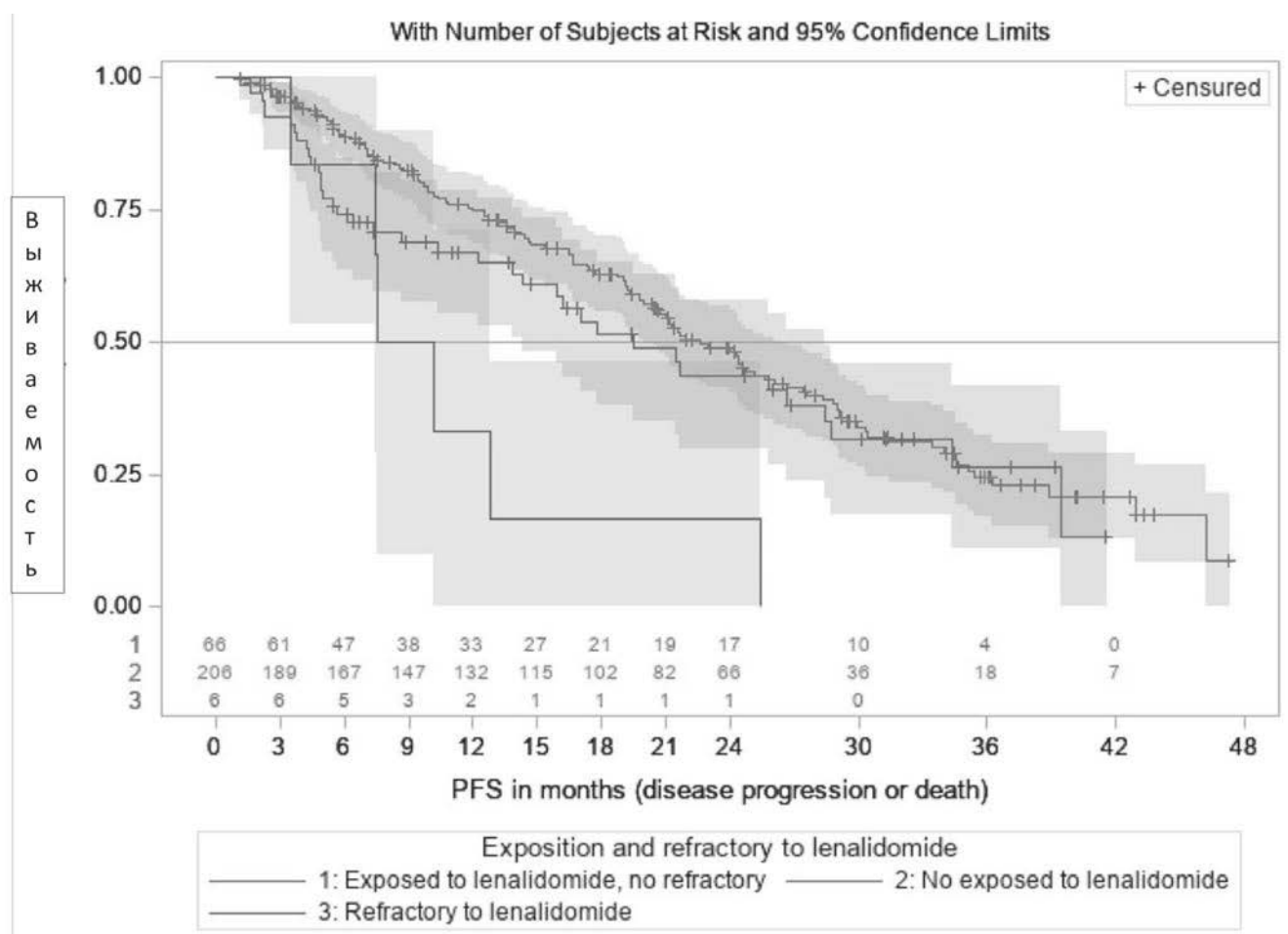


Рисунок 3. Распределения PFS с 95% доверительными интервалами у пациентов, получающих Ixa-Rd в L2 и L3 в соответствии с предшествующей терапией леналидомидом.

Примечание. Exposed to lenalidomide, no refractory – получавшие леналидомид, не рефрактерные; No exposed to lenalidomide - не получавшие леналидомид; Refractory to lenalidomide – рефрактерные к леналидомиду; L2 – вторая линия; L3 – третья линия.

Снижение дозы Ixa в ходе лечения было выполнено у 99 пациентов (26,4%), а леналидомида – у 129 пациентов (34,4%). Временные приостановки лечения зарегистрированы у 83 пациентов (22,1%) с Ixa и у 80 пациентов (21,3%) с леналидомидом. В итоге 278 (74,1%) прекратили использование Ixa и 215 (57,3%) леналидомида. Прекращение Ixa было вызвано токсичностью у 21% (79/376) пациентов и прогрессированием у 34,6% (130/376) пациентов. Медиана продолжительности лечения Ixa составила 12,4 мес.

Неблагоприятные события/нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 294 пациентов (78,2%), получавших Ixa-Rd, включая тяжелые НЯ (54,3%), но только 40,7% нежелательных явлений были связаны с лечением. Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением (> 10 пациентов), были диарея (13,9%), тромбоцитопения (12,6%), тошнота (8,5%), астения (7,1%), анемия (4,4%), нейтропения (4,4%), рвота (4,1%), периферическая нейропатия (4,1%) и цитопения (3,4%). Частота неблагоприятных событий, НЯ, связанных с лечением, тяжелых

НЯ в целом и тяжелых НЯ, связанных с лечением, у пациентов < 80 составила 77,2%, 41,7%, 54,1% и 16,0%, а у пациентов ≥ 80 лет – 82,6%, 36,2%, 55,1% и 11,6% соответственно. Наиболее частые тяжелые НЯ включали тромбоцитопению (12,2%), смерть (7,8%), нейтропению (5,8%), общее ухудшение физического здоровья (5,4%), диарею (4,4%) и анемию (4,4%).

После прекращения лечения Ixa-Rd у 177 пациентов, в связи с прогрессированием, последующие методы лечения включали помалидомид (n=99, 55,9%), даратумумаб (n=91, 51,4%), карфилзомиб (n=63, 35,6%), бортезомиб (n=60, 33,9%) и циклофосфамид (n=53, 29,9%).

Таким образом, REMIX является крупнейшим перспективным реальным исследованием по оценке тройного перорального режима Ixa-Rd у пациентов с РРММ и подтверждает его эффективность и вполне приемлемую безопасность. Исследование включало большую долю пациентов старше 75 и 80 лет (35% и 18% соответственно), а средний возраст (71 год) был выше, чем в любом другом реальном исследовании [23, 25, 28, 29, 30], как показано в таблице 1.

Эффективность с точки зрения mPFS и ЧОО остается значимой у пожилых пациентов, особенно у людей в 80 лет и старше (mPFS 17,4 месяца, ЧОО 76,8%), причем mPFS была аналогична таковой молодых пациентов (p=0,06). Медиана OS достигнута в подгруппе пожилых больных, однако, как и ожидалось, молодые пациенты еще не достигли медианы общей выживаемости. Хорошо переносимый режим пероральных триплетов особенно выгоден для пожилых пациентов по сравнению с другими доступными вариантами лечения, которые являются более интенсивными и требуют госпитализации. Пациенты старше 80 лет, как правило, исключены из клинических испытаний, и в литературе мало данных об их исходах. Тем не менее, эти пациенты имеют решающее значение, поскольку они представляют собой наибольшую когорту пациентов с ММ, наблюдаемых в обычной клинической практике.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором опубликовано такое понимание пожилых пациентов с РРММ и продемонстрированы преимущества триплета Ixa-Rd, что позволяет рекомендовать его в качестве альтернативного варианта пациентам, с которыми клиницисты имеют дело ежедневно. Хрупкие пациенты, включенные в исследование REMIX, также получали лечение Ixa-Rd. Хотя mPFS была короче в этой подгруппе, чем у сохранных пациентов (14,6 мес. против 21,5 мес.), этот результат, тем не менее, является положительным, учитывая приемлемый профиль толерантности, который трудно сравнить, поскольку слабые пациенты часто исключаются из клинических исследований. Это означает, что Ixa-Rd также может быть интересным альтернативным подходом для пациентов с пониженным соматическим статусом.

Таблица 1

Исследование REMIX и другие исследования по оценке эффективности Ixa-Rd

Источник	Название исследования	Дизайн	Страны	Число пациентов	Характеристики пациентов	Эффективность	Безопасность	Подгрупповой анализ
Moreau P. et al. [8] / Richardson P. et al. [9]	TOURMALINE-MM1	Клиническое исследование	26 стран	722 пациента (360 в группе Ixa-Rd)	Медиана возраста: 66 лет, % > 65 лет: 53%, L2 (62%), L3 (27%), L4 (11%), предшествующая терапия леналидомидом: 12%	ЧОО: 78% ≥ охЧО: 48%, mPFS: 20,6 мес., mPFS > 75 лет: 18,5, mPFS ISS III: 18,4 мес., mPFS при высоком цитогенетическом риске: 21,4 мес., mOS: 53,6 мес.	Прекратили лечение из-за токсичности: 17%	Возраст, стадия ISS, цитогенетический риск, количество предшествующих линий терапии, предшествующая терапия IP и IMiD, рефрактерность к последней линии терапии, рецидив или рефрактерность
Macro M. et al. 2023 [27]	REMIX	Проспективное исследование в реальной клинической практике	Франция	376 пациентов	Медиана возраста: 71 год, %80+: 18% L2 (60%), L3 (18%), L4 + (22%), предшествующая терапия леналидомидом: 39.2%	ЧОО: 73%, ≥ охЧО: 45%, mPFS: 19,1 мес., L2 и L3: 22 мес. против L4 +: 6 мес. ≥ 80 лет: 17 мес. vs 19 мес. <80 лет слабые: 15 мес. vs 22 мес. при сохранном статусе, mOS не достигнута	Прекратили лечение из-за токсичности: 21%	Возраст, хрупкость, линия терапии, почечная недостаточность, коморбидность, предшествующая АутоТГСК, предшествующая терапия леналидомидом
Varga G. et al. [26]	-	Ретроспективное исследование в реальной клинической практике	Венгрия	77 пациентов	Медиана возраста: 66 лет L2 (27%), L3 (35%), L4 (39%)	ЧОО: 67%, ≥ охЧО: 23%, mPFS: 11,4 мес., mPFS не достигнута в L2, L3: 10 мес., L4: 8.8 мес., нет различий по стадиям ISS и цитогенетическим профилям	Отсутствие постоянных перерывов в приеме препаратов из-за НЯ	ISS классификация, цитогенетический профиль



Cohen Y.C. et al. [24]		Ретроспективное исследование в реальной клинической практике	Израиль	78 пациентов	Медиана возраста: 68 лет L2 (64%), L3 (19%), L4+ (17%) Предшествующее лечение леналидомидом: 26%	ЧОО: 88%, ≥ охЧО: 45%, mPFS: 24 мес., mPFS не достигнута vs 20,2 мес. ≤ 65 vs > 65 соответственно, mOS не достигнута	Прекратили лечение из-за токсичности: 14%	Возраст (≤ 65), влияние пола на PFS, число линий иксазомиба, уровень парапротеина и вовлеченность легких цепей, цитогенетический риск, ISS, присутствие CRAB, предшествующая терапия (IMiDs, PIs) и АутоТГСК
Terpos E. et al. [29]		Ретроспективное исследование в реальной клинической практике	Греция, Великобритания и Чехия	155 пациентов	Медиана возраста: 68 лет, L2 (51%), L3 (28%), L4+ (21%), предшествующее лечение леналидомидом: 17%	ЧОО: 74%, (76,5% в L2, 71,2% в L3+), ≥ охЧО: 35%, mPFS: 27,6 мес. L2: 27,6 мес., L3+: 19,9 мес., предшествующий леналидомид: mPFS 4.8 мес. (n=26), нет леналидомида: 27,6 (n = 129)	Прекратили лечение из-за токсичности: 9%	Пол, предшествующая АутоТГСК, продолжительность применения иксазомиба, Предшествующая терапия IMiD
Minarik J. et al. [30]		Проспективное исследование в реальной клинической практике	Греция	127 пациентов	Медиана возраста: 66 лет, L2 (58%), L3 (24%), L4+ (19%), предшествующее лечение леналидомидом: 17% (6% рефрактерны)	ЧОО: 73%, ≥ охЧО: 33,3%, mPFS: 17,5 мес., L2: 32,8 мес., L3+: 23,1 мес., L4: 9,7 мес. L5+: 5 мес. >75 лет: 11,1 мес. mOS: 36,6	Прекратили лечение из-за токсичности: 3,1%	Возраст, ISS, АутоТГСК, цитогенетика, максимальный ответ на лечение и предшествующее лечение
Hajek R. et al. [31]		Исследование в реальной клинической практике	13 стран (INSIGHT MM и Греция RMG)	263 пациента	Медиана возраста: 68 лет, 15% > 75 лет L2 (44%), L3 (35%), L4 + (21%), предшествующее лечение леналидомидом: 27% (7% рефрактерны)	ЧОО: 73%, ≥ охЧО: 37%, mPFS: 21 мес., L2: 26 мес., L3: 24 мес., L4: 14 мес.	Прекратили лечение из-за токсичности: 32%	Линии терапии

**Примечание.** АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЧОО – частота общего ответа, охЧО – очень хороший частичный ответ, IP – ингибиторы протеасомы, IMiD – иммуномодуляторы, mPFS – медиана беспрогрессивной выживаемости, mOS – медиана общей выживаемости, L2 – вторая линия терапии, L3 – третья линия терапии, L4 – четвертая линия терапии, L5 – пятая линия терапии.

В целом эффективность Ixa-Rd в реальной ситуации (mPFS 19,1 мес., ЧОО 73%) была аналогична контролируемому регистрационному исследованию TOURMALINE-MM1 (mPFS 20,6 месяца, ЧОО 78%). В то же время, популяция REMIX была старше (средний возраст 71 год) по сравнению с TOURMALINE-MM1 (средний возраст 66 лет) и включала больше пациентов с прогрессирующим заболеванием (L4 +) 21,5% по сравнению с 11% в TOURMALINE-MM1 и ECOG > 1 (18,2%) по сравнению с TOURMALINE-MM1 (5%). Важно отметить, что в исследовании REMIX больше пациентов ранее получали леналидомид (39,2%), чем в TOURMALINE-MM1 (12%) или борте-

зомиб (REMIX 91,7%; TOURMALINE MM1 69%). Кроме того, некоторые пациенты в исследовании REMIX ранее получали карфилзомиб (7,5%), помалидомид (11,7%) или даратумумаб (13,9%) в отличие от TOURMALINE MM1.

Таким образом, пациенты подвергались более интенсивному лечению до включения в исследование REMIX, чем в TOURMALINE-MM1, что, как считается, оказывает негативное влияние на эффективность последующей терапии. Более того, 49,8% пациентов в REMIX были слабыми/хрупкими, и две трети имели сопутствующие заболевания, в отличие от исследования TOURMALINE-MM1, из которого такие

пациенты были исключены. И, что не менее важно, большинство проведенных реальных исследований являются ретроспективными с небольшой выборкой, mPFS в них варьировала от 11,4 до 27,6 месяцев. Пациенты моложе, чем в исследовании REMIX, и предварительно менее подвержены воздействию леналидомида (максимум: 27%).

Медиана беспрогрессивной выживаемости пациентов в исследовании REMIX, получавших Ixa-Rd в L2 (21,5 месяца) и в L3 (21,9 месяца), была больше, чем у пациентов в L4 и выше (5,8 месяца),  $p < 0,01$ . Это соответствует результатам клинического исследования TOURMALINE-MM1 и большинству реальных исследований (таблица 1). Аналогичным образом, лучший ответ на лечение (ПО и охЧО) наблюдался чаще в L2 и L3, чем в последующих линиях терапии. Как и в исследовании TOURMALINE-MM1, эффективность Ixa-Rd остается высокой при втором рецидиве (L3) и эквивалентна первому рецидиву (L2). На практике так оно и есть, теперь признается, что преимущества лечения снижаются на поздних стадиях заболевания [26, 31, 32].

В исследовании REMIX большая часть пациентов получала леналидомид перед началом Ixa-Rd, в первую очередь это относится к пациентам с L3 (73,5%) и L4 + (91,3%) и реже к пациентам с L2 (10,6%). Пациенты, которые были рефрактерны к предшествующей терапии леналидомидом или ингибиторам протеасомы, были исключены из исследования TOURMALINE-MM1. Примечательно, что в исследовании REMIX предварительное применение леналидомида у не рефрактерных пациентов и пациентов третьей линии не связано со снижением эффективности Ixa-Rd. Медиана беспрогрессивной выживаемости остается эквивалентной в обеих группах (19,5 мес. против 22,6 мес.,  $p=0,29$ ). Для чувствительных к леналидомиду пациентов с РРММ повторное его использование может принести пользу.

Результаты других реальных исследований показывают, что польза IxaRd может быть ограничена у пациентов, предварительно получавших леналидомид [28]. Однако, поскольку на фоне длительного применения леналидомида нередко наблюдается прогрессирование ММ, трудно определить его реальную эффективность при раннем и позднем рецидиве заболевания. Анализ данных исследования REMIX показывает, что период после последней дозы леналидомида, равный примерно 12 мес., может повысить эффективность Ixa-Rd.

Кроме предварительного применения леналидомида, пациенты с L4 также получали другие иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасомы и анти-CD38 моноклональные антитела. Половина этих пациентов получали помалидомид или даратумумаб, а почти четверть – карфилзомиб. И наоборот, очень немногие пациенты получили эти препараты с L2 или L3. Множественное предварительное воздействие указанных препаратов на пациентов с L4 +

может отражать резистентность больных ММ к лечению и будет связано с более низкой эффективностью Ixa-Rd в этой подгруппе.

Прекращение лечения, связанное с НЯ, было отмечено у 24,5% пациентов, в основном среди ослабленных и пожилых пациентов, что немного выше, чем в исследовании TOURMALINE-MM1 (17%). Как и в других исследованиях, наиболее часто сообщаемыми НЯ были желудочно-кишечные или гематологические, без выявленных новых сигналов [29–31, 33]. Однако, гематологическая токсичность предсказуема и известна нам из предыдущего опыта применения бортезомиба, при этом транзиторная циклическая тромбоцитопения, по сути, является классическим явлением при применении ингибиторов протеасомы [34,35]. Повышенная токсичность для желудочно-кишечного тракта также отражает опыт применения бортезомиба [35, 36], в то время как частота периферической нейтропении была ниже, чем при применении бортезомиба [37]. Учитывая эметогенный потенциал иксазомиба, следует рассмотреть возможность назначения адекватной противорвотной терапии, основанной на потребностях пациентов, и, при необходимости, профилактических противорвотных средств. Применение антагонистов серотониновых рецепторов перед приемом иксазомиба эффективно уменьшает тошноту и должно быть рассмотрено у пациентов, у которых развивается тошнота.

Увеличение частоты тромбоцитопении 3/4 степени тяжести не имело каких-либо клинических последствий в виде значительных кровотечений или отмены препарата. Кумулятивного эффекта на количество тромбоцитов не наблюдается, и тромбоцитопения обычно управляема. В таких ситуациях изменение дозы считается оправданным, рекомендуется поочередное снижение дозы леналидомида и иксазомиба, учитывая, что при применении обоих препаратов отмечается тромбоцитопения. Во время лечения иксазомибом необходимо контролировать количество тромбоцитов, по крайней мере, ежемесячно, а в течение первых трех циклов следует рассмотреть возможность более частого контроля (еженедельно), пока не будет достигнута стабильная доза [33, 35].

В отличие от большинства других реальных исследований, REMIX является проспективным и, следовательно, дает более точное представление об эффективности и НЯ, чем ретроспективные исследования. Ограничениями исследования REMIX являются те, которые относятся к реальным наблюдательным исследованиям, в частности, связанным с ответом на лечение или прогрессированием, которые оцениваются исследователем. Расчет оценки хрупкости был основан на ECOG-PS, если пациенты были  $\leq 80$  лет, что реже используется в обычной клинической практике, чем в клинических испытаниях. Из-за отсутствия данных по ECOG-PS, упрощенная

оценка хрупкости была доступна только для 283 пациентов (75,0%).

**Заключение.** Проведенный анализ литературы, посвященный применению триплета иксазомиб+леналидомид+дексаметазон в реальной клинической практике, позволяет утверждать, что полная пероральная комбинированная терапия по протоколу IxaRd у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ открыла новую эру в лечении этого заболевания. Результаты исследований, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности полностью перорального триплета Ixa-Rd в реальной практике (в частности исследование REMIX), согласуются с результатами TOURMALINE-MM1 и подтверждают его пользу в реальной клинической практике, особенно при раннем рецидиве ММ. Исследование REMIX четко продемонстрировало, что предшествующий леналидомид у пациентов второй и третьей линии терапии не влияет на эффективность и предполагает полезное повторное использование его при ранних рецидивах.

Профиль безопасности IxaRd в целом контролируем. Наблюдаемые токсические эффекты характерны также для леналидомида и описаны в литературе. Исследование REMIX демонстрирует ценность перорального Ixa-Rd у пожилых людей (> 80 лет), сохраняется эффективность и приемлемая толерантность (нет более высоких показателей НЯ или прекращения лечения). С токсичностью можно справиться при регулярном поддерживающем лечении и переносе или снижении дозы препаратов.

Одним из ключевых вопросов является продолжительность терапии. На фоне терапии IxaRd не наблюдается признаков кумулятивной гематологической токсичности или периферической нейропатии, что указывает на потенциальную целесообразность длительного лечения. Важность непрерывного ле-

чения ММ, независимо от возраста больных, была обоснована большими анализами из реальной клинической практики [38, 39]. Во-первых, установлено, что прекращение приема терапии из-за НЯ коррелирует с повышенным риском смерти в течение первых 6 месяцев жизни; во-вторых, продолжительность терапии второй линии напрямую связана с улучшением 1-летней общей выживаемости пациентов с РРММ. Причем, больше пользы от долгосрочной терапии второй линии получают как молодые, так и пожилые пациенты. Врач при встрече с больным ММ должен поставить перед собой цель – устранить любые барьеры, которые препятствуют удержанию пациента на терапии до прогрессирования заболевания. Режим на основе иксазомиба может быть особенно привлекательным для пациентов, которые остаются без прогрессирования в течение 24 мес. и более после индукционной/реиндукционной терапии. Следует обратить внимание на постоянное информирование пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о возможных симптомах НЯ, чтобы максимально повысить информированность пациентов о себе, и надлежащим образом контролировать токсичность с помощью своевременных стандартных медицинских вмешательств.

Протокол Ixa-Rd может рассматриваться как предпочтительный вариант по сравнению со схемами, включающими парентерально вводимые агенты для пациентов, которым необходимо преодолевать большие расстояния, чтобы посетить клинику, для которых бремя повторных посещений для внутривенных/подкожных инъекций может ограничить целесообразность длительной терапии. В этих условиях удобство полностью перорального тройного режима Ixa-Rd при рецидивах ММ не вызывает сомнений.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Anderson K.C. Progress and paradigms in multiple myeloma. // Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. – 2016. – Vol. 22. – P. 5419–5427.
3. Boudreault J.-S., Touzeau C., Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. // Expert Rev Hematol. – 2017. – Vol. 10. – P. 207–215.
4. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. // Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. – 2021. – Vol. 32. – P. 309–322.
5. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия. (Часть 2)// Вестник гематологии. – 2022. - №3. – С. 4-31.
6. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. – Blood. – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
7. Richardson P.G., San Miguel J.F., Moreau P. et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. //Blood Cancer J. – Vol. 2018. – Vol. 8. – P. 109.
8. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 1621–1634.
9. Richardson P.G., Kumar Sh.K., Masszi Tamás et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, N 22. – P. 2430-2442.
10. Leleu X., Masszi T., Bahlis N.J. et al Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. // Am J Hematol. – 2018. <https://doi.org/10.1002/ajh.25134>.
11. Hou J., Jin J., Xu Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. // J Hematol Oncol. – 2017. – Vol. 10, N 1. – P. 137.



12. Бессмельцев С.С. Иксазомиб в лечении больных множественной миеломой//Вестник гематологии. - 2023. - Т. XIX, № 3. - С. 28-51.
13. Семочкин С.В. Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной миеломы// Медицинский совет. – 2018. - № 10. – 84-91.
14. Willan J., Eyre T.A., Sharpley F., Watson C., King A.J., Ramasamy K. Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions. // Clin Interv Aging. – 2016. – Vol. 11. – P. 423–435.
15. Zweegman S., Engelhardt M., Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? // Curr Opin Oncol. – 2017. – Vol. – 29. – P. 315–321.
16. Fraz M.A., Warraich F.H., Warraich S.U. et al. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction. // Crit Rev Oncol Hematol. – 2019. – Vol. 137. – P. 18–26.
17. 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. P. 575-583.e2.
18. Hungria V.T.M., Lee H.C., Abonour R. et al. Real-world (RW) multiple myeloma (MM) patients (Pts) remain under represented in clinical trials based on standard laboratory parameters and baseline characteristics: analysis of over 3,000 Pts from the Insight MM Global, Prospective, Observational Study. // Blood. – 2019. – Vol. 134. – P. 1887.
19. Chari A., Romanus D., Palumbo A., Blazer M., Farrelly E., Raju A., Huang H., Richardson P. Randomized clinical trial representativeness and outcomes in real-world patients: comparison of 6 hallmark RCTs in relapsed/refractory multiple myeloma. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.625> 9-11.
20. Palumbo A., Brinchen S., Mateos M-V. et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. // Blood. – 2015. – Vol. 125. – P. 2068–2074.
21. Hari P., Romanus D., Luptakova K., Blazer M., Yong C., Raju A., Farrelly E., Labotka R., Morrison V.A. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. // J Geriatr Oncol. – 2018. – Vol. 9. – P. 138–144.
22. Sokol J., Guman T., Chudej J. et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone combination in “real-world” clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma// Annals of Hematology. – 2022. – Vol. 101, N 1. – P. 81-89.
23. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 1621-1634.
24. Cohen Y.C., Magen H., Lavi N. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study// Annals of Hematology. – 2020. – Vol. 99, N 6. – P. 1273-1281.
25. Costello C., Davies F.E., Cook G. et al. INSIGHT MM: a large, global, prospective, non-interventional, real-world study of patients with multiple myeloma. // Future Oncol. – 2019. - Vol. 15, N 13. – P. 1411–1428.
26. Varga G., Nagy Z., Demeter J. et al. Real-world efficacy and safety results of ixazomib lenalidomide and dexamethasone combination in relapsed/ refractory multiple myeloma: data collected from the Hungarian ixazomib named patient program. // Pathol Oncol. – 2019. – Vol. 25, N 4. - P. 1615-1620.
27. Macro M., Hulin C., Vincent L. et al. Real-world effectiveness of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma: the REMIX study// Annals of Hematology. – 2023. – Vol. 102. – P. 2137–2151.
28. Facon T., Dimopoulos M.A., Meuleman N. et al A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. // Leukemia. – 2020. – Vol. 34. – P. 224–233.
29. Terpos E., Ramasamy K., Maouche N. et al Real-world effectiveness and safety of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma. // Ann Hematol. – 2020. – Vol. 99. – P. 1049–1061.
30. Minarik J., Pika T., Radocha J. et al Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 73.
31. Hájek R., Minařík J., Straub J. et al. Ixazomib-lenalidomide- dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/ refractory multiple myeloma. // Future Oncol Lond Engl. – 2021. – Vol. 17. – P. 2499–2512.
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. 33. – P. 2266–2275.
33. Kumar S., Moreau P., Hari P. et al Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. // Br J Haematol. – 2017. – Vol. 178. – P. 571–582.
34. Lonial S., Waller E.K., Richardson P.G. et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3777–3784.
35. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК. 2016. – 504.
36. San Miguel J.F. Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – P. 906–917.
37. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. //Lancet Oncology. – 2011. – Vol. 12. – P. 431–440.
38. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе// Онкогематология. – 2010. - № 4. – С. 6-13.
39. Hari P., Romanus D., Palumbo A. et al. Prolonged duration of therapy is associated with improved survival in patients treated for relapsed/refractory multiple myeloma in routine clinical care in the United States. // Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2018. – Vol. 18, N 2. – P. 152–160.

**Кобильанская В.А.<sup>1</sup>, Шилова Е.Р.<sup>1</sup>, Морозова Т.В.<sup>1</sup>, Бессмельцев С.С.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## **СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПЕРИОД ПОЛНОЙ И ЧАСТИЧНОЙ РЕМИССИИ**

**Резюме.** Апластическая анемия (АА) – это тяжелое заболевание системы крови, этиология которого изучена недостаточно. В основе патогенеза заболевания лежит иммуноопосредованное повреждение стволовой клетки и замещение кроветворной ткани жировой тканью, с последующим развитием панцитопении в периферической крови. Выраженный геморрагический синдром у больных АА связывают с глубокой тромбоцитопенией, а также со снижением некоторых факторов свертывания крови (в частности, снижением активности фактора XIII), что ухудшает стабильность кровяного сгустка, и, проявляется появлением петехий и экхимозов на коже, повышенной кровоточивостью десен, спонтанными носовыми кровотечениями, меноррагиями. Однако у отдельных пациентов имеется склонность к гиперкоагуляционным изменениям и тромбозам, что не так широко представлено в научной литературе. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей лабораторного исследования системы гемостаза у пациентов при тяжелой и нетяже-

лой формах заболевания в период полной или частичной ремиссии. Материалом для исследования служила венозная кровь 30 пациентов с диагнозом апластическая анемия. Для оценки системы гемостаза использовались следующие показатели: активированное парциальное тромбопластиновое время (индекс АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена (Фг), активность фактора VIII, активность антикоагулянтов: антитромбина III (АТ III) и протеина С (РС). У части больных было определено повышение активности фактора VIII, снижение уровня антитромбина III и протеина С. У некоторых пациентов с тяжелой формой АА при развитии асептического некроза головки бедренной кости выявлен волчаночный антикоагулянт (ВА). Полученные гиперкоагуляционные изменения являются особенностью состояния системы гемостаза у пациентов с апластической анемией.

**Ключевые слова.** Апластическая анемия, параметры системы гемостаза, гиперкоагуляционные изменения, волчаночный антикоагулянт.

**Kobilyanskaya V.A.<sup>1</sup>, Shilova E.R.<sup>1</sup>, Morozova T.V.<sup>1</sup>, Bessmeltsev S.S.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

<sup>2</sup>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

## **THE STATE OF SOME PARAMETERS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA DURING COMPLETE AND PARTIAL REMISSION**

**Abstract.** Aplastic anemia (AA) is a serious disease of the blood system, the etiology of which is not well understood. The pathogenesis of the disease is based on immune-mediated damage to the stem cell and the replacement of hematopoietic tissue with adipose tissue, with the subsequent development of pancytopenia in the peripheral blood. Severe hemorrhagic syndrome in patients with AA is associated with deep thrombocytopenia, as well as with a decrease in some blood coagulation factors (in particular, a decrease in the activity of factor XIII), which impairs the stability of the blood clot, and is manifested by the appearance of petechiae and ecchymoses on the skin, increased bleeding of the gums, spontaneous nosebleeds, menorrhagia. However, some patients have

a tendency to hypercoagulable changes and thrombosis, which is not so widely represented in the scientific literature. The purpose of this study was to study the characteristics of laboratory testing of the hemostatic system in patients with severe and non-severe forms of the disease during the period of complete or partial remission. The object of the study was the venous blood of 30 patients diagnosed with aplastic anemia. To assess the hemostatic system, the following indicators were used: activated partial thromboplastin time (APTT index), Quick prothrombin test (PT), fibrinogen concentration (Fg), factor VIII activity, anticoagulant activity: antithrombin III (AT III) and protein C (PC). In some patients, an increase in the activity of factor VIII and a decrease in the level of antithrombin III and

protein C were determined. In some patients with severe AA, with the development of aseptic necrosis of the femoral head, a lupus anticoagulant (LA) was detected. The resulting hypercoagulable changes

are a feature of laboratory studies of the hemostasis system in patients with aplastic anemia.

**Keywords.** Aplastic anemia, hypercoagulable changes, lupus anticoagulant.

**Введение.** Первое описание первичной депрессии гемопоэза, сделанное в 1888г, принадлежит известному врачу П.Эрлиху (P. Ehrlich), который, анализируя историю болезни беременной женщины, погибшей при прогрессирующей анемии, высокой лихорадке с язвенным стоматитом и геморрагиями, сопоставил данные с наличием панцитопении и обнаруженной при патологоанатомическом исследовании аплазией кроветворного костного мозга. Термин же «апластическая анемия» введен в 1904 году французским врачом А. Шоффаром (A. Chauffard). Позднее применительно к данной патологии часто использовались такие термины, как «геморрагическая алейкия», «панмиелофтиз», «гипопластическая анемия». Однако, окончательно в международной медицинской практике утвердился именно термин «апластическая анемия». В дальнейшем, особенно с середины XX века, АА была предметом внимания и активного изучения как зарубежных, так и отечественных врачей и ученых, что нашло свое отражение в многочисленных публикациях и руководствах. В частности, в 1995 г. вышла монография «Апластическая анемия» К.М. Абдулкадырова и С.С. Бессмельцева, а в 2008 г. «Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение» А.Д. Кулагина, И.А. Лисукова и В.А. Козлова. Этиологический фактор более чем в половине случаев неизвестен (идиопатические формы), а в остальных возникновение этого заболевания связывают с различными химическими, физическими факторами, инфекциями (постгепатитные, формы ассоциированные с парвовирусной инфекцией и др.). Наиболее частыми являются приобретенные формы АА, но в ряде случаев заболевания могут составлять конституциональные/врожденные варианты (анемия Фанкони, анемия Дайемонда-Блэкфана, анемия, ассоциированная с дискератозом), сопровождающиеся различными цитогенетическими аномалиями. Выделяется также вариант апластической анемии, ассоциированный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: АА/ПНГ [1, 2, 17]. Одновременно не исключаются функциональный дефект стволовых кроветворных клеток и патология кроветворного микроокружения [1, 3, 7]. Группа больных с апластической анемией неоднородна как по тяжести течения, так и по особенностям патогенеза заболевания. Согласно современным представлениям, основанным на многочисленных культуральных, электронно-микроскопических, иммунологических методах исследования, основным патогенетическим механизмом развития аплазии кроветворения при АА является иммуноопосредованное повреждение кроветворной стволовой клетки с замещением кро-

ветворной ткани жировой тканью. Механизмы, ведущие к остановке пролиферации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и угнетению костномозгового кроветворения, полностью не определены. На возможное наличие предрасполагающего генетического дефекта, приводящего к развитию данного заболевания, указывает повышенная встречаемость у больных определенных антигенов системы HLA. В результате таких нарушений в организме развивается панцитопения, одним из основных проявлений которой является геморрагический синдром. В развитии геморрагических проявлений вносит свой вклад снижение числа тромбоцитов и нарушение их функциональной активности. Именно тромбоцитопенией и качественной неполноценностью кровяных пластинок объясняется нарушение образования эндогенного тромбoplastина, тромбина и нарушение ретракции кровяного сгустка [2, 3, 9]. Данные показатели приходили к нормальным значениям после адекватной терапии и достижения ремиссии [12, 15]. Вместе с тем, у пациентов, находящихся в периоде частичной или полной ремиссии, при исследовании системы гемостаза могут наблюдаться гиперкоагуляционные изменения, что не так широко освещалось в научной литературе [15, 16]. Согласно современным представлениям, в развитии патогенеза АА принимают участие несколько основных механизмов: непосредственное повреждение полипотентных стволовых клеток, изменение микроокружения стволовой клетки и вследствие этого торможение или нарушение ее функции, иммунопатологическое состояние. Это ведет к снижению количества и депрессии функций стволовых и коммитированных клеток гемопоэза, что выражается в их неспособности продуцировать необходимое количество зрелых клеток кроветворения [5, 10]. Свидетельством активных иммунных процессов в костном мозге больных АА является повышенное содержание зрелых и активированных Т-лимфоцитов, клеток с фенотипом супрессоров-киллеров, выявляемые у данной группы больных [18]. Апластическая анемия не считается классическим аутоиммунным заболеванием, но иммунный статус данных больных подвергается значительным изменениям, что приводит к появлению различных групп антител. Опыт исследований показал, что у ряда пациентов с АА выявляются антифосфолипидные антитела (АФА) волчаночного типа (волчаночный антикоагулянт – ВА). Волчаночный антикоагулянт относится к иммуноглобулинам класса G и представляет собой гетерогенную группу антител, способную в системе *in vitro* ингибировать фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции, протекающие на от-



рицательно заряженных фосфолипидов мембранах клеток крови и микровезикул плазмы. При этом на фоне выявляемой при лабораторном обследовании гипокоагуляции у больных имеется склонность к тромбозам и тромбозам, локальным нарушениям микроциркуляции крови в жизненно важных органах. Одним из описываемых в ряде работ осложнений у больных АА является асептический (аваскулярный) остеонекроз головки бедренной кости [4, 5, 6, 14]. Было показано, что непосредственной причиной разрушения бедренной кости является локальная ишемия тканей в результате тромбоза на фоне нарушения кровообращения, что может свидетельствовать о значительной гиперкоагуляции у этой категории пациентов [14, 20].

**Цель работы.** Выявить особенности системы гемостаза у пациентов с АА при тяжелой и нетяжелой формах в стадии частичной или полной ремиссии.

**Материалы и методы.** В процессе настоящей работы была исследована венозная кровь 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), средний возраст  $42 \pm 0,5$  лет, с установленным диагнозом апластической анемии, протекающей в тяжелой (ТАА) и нетяжелой (НАА) формах, определяемой по стандартным международным критериям [6] и находящихся в течение года в стадии частичной или полной ремиссии после проведенной иммуносупрессивной терапии. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту. Ремиссия у 25 пациентов получена после проведенной комбинированной иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АЛГ) и циклоспорином А (ЦСА) и у 5 обследованных – в результате монотерапии ЦСА. У 3 пациентов данной группы АА была ассоциирована с пароксизмальной ночной гемоглобинурией с клоном небольшого размера (до 10%), который был клинически незначимым и не учитывался в процессе работы. На момент обследования колебания числа тромбоцитов у обследованных лиц находились в пределах от  $120$  до  $240 \times 10^9/\text{л}$ . Ни у кого из обследованных больных клинических проявлений заболевания в виде анемического и геморрагического синдромов не наблюдалось, хотя у 2 обследованных в состоянии частичной ремиссии наблюдалась анемия легкой степени с уровнем гемоглобина  $119 \text{ г/л}$  и  $108 \text{ г/л}$ . Не отмечено и признаков гемолиза ни клинически, ни по данным анализов. Также в группе обследованных не отмечалось серьезных сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на исследуемые показатели. Для оценки системы гемостаза использовались следующие показатели: АПТВ, ПТ, ТВ, Фг, а также актив-

ность факторов VIII, антитромбина III и протеина С. Волчаночный антикоагулянт определялся согласно рекомендациям Международного Общества по Тромбозам и Гемостазу (Саппоро, 1999г.).

Нормальные показатели системы гемостаза были определены при обследовании 40 практически здоровых доноров аналогичного возраста. Вышеперечисленные исследования проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosI, согласно рекомендациям производителя. Оценку полученных результатов и комплексный системный анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований Microsoft Excel, Statistica 6,0 в среде Windows.

**Результаты.** Анализ скрининговых тестов, полученных при исследовании системы гемостаза в исследуемой группе, выявил нормальные показатели протромбинового и тромбинового времени, а также уровня фибриногена. На фоне нормальных показателей ПТ, ТВ, Фг всей группы у 21 (72%) из 30 пациентов (70%) отмечалось значимое повышение активности фактора VIII, как маркера гиперкоагуляционного состояния ( $189,8 \pm 96,5\%$  против нормального значения  $119,0 \pm 30,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). При этом, у 9 (44%) (42,9) из 21 пациента с повышенным уровнем фактора VIII выявлено снижение уровня антитромбина, которое составило 68% (колебания от 74% до 62%). При дальнейшем исследовании группа была разделена на 2 подгруппы: пациенты с исходно тяжелой и нетяжелой формой АА (20 и 10 человек соответственно). В группе с тяжелой формой было 12 женщин и 8 мужчин, в группе с нетяжелой формой – 5 женщин и 5 мужчин. Как выяснилось, показатели активности фактора VIII при различной тяжести АА не имели достоверных различий между собой ( $188,0 \pm 93,5\%$  и  $192,2 \pm 95,5\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Сравнение больных с частичной и полной ремиссией у пациентов, страдающих тяжелой формой анемии, показало, что активность фактора VIII у 4 человек с полной ремиссией была значительно выше, чем у 5 пациентов с частичной ремиссией (188% против 142%). Достоверные различия в этих группах обнаружались при сравнении активности протеина С, что также свидетельствует о гиперкоагуляции в группе с тяжелой формой АА (при тяжелой форме она составила 68% против 109% с нетяжелой,  $p < 0,001$ ) (таблица). Тромбоземблических осложнений в процессе обследования не наблюдалось.

Таблица

**Изменения некоторых параметров системы гемостаза у пациентов с апластической анемией (ТАА и НАА) в период ремиссии (M±SD)**

Наименование тестов	Нормальные значения	Вся группа	ТАА (20 пациентов)	НАА (10 пациентов)
Активность ф.VIII, %	119,0±30,5	189,8±96,5*	188,0 ±93,5	192,2 ±95,5
Активность протеина С, %	85,3±30,2	68,0± 23,1*	68,2±20,3**	109±27,2

\* - достоверные значения по сравнению с нормой (p < 0,005)

\*\* - достоверные значения между группами (p < 0,005)

Обращал на себя внимание тот факт, что у 6 (30%) в подгруппе наблюдавшихся больных с ТАА (у 3 на фоне терапии ЦсА, у 3 – в срок 4,5 и 21 месяц от завершения приема ЦсА) выявлено такое осложнение, как асептический некроз головок бедренной кости, а у 1 пациентки и плечевых костей, что послужило причиной эндопротезирования суставов. У 3 пациенток с асептическим некрозом было выявлено увеличение АПТВ, которое является характерным лабораторным признаком наличия ингибитора, в частности, волчаночного антикоагулянта. Необходимо отметить, что тромбоэмболических осложнений в данной группе пациентов не наблюдалось.

**Обсуждение.** Выраженный геморрагический синдром у больных АА связывают с тромбоцитопенией, снижением или отсутствием ретракции кровяного сгустка. В развитие геморрагических проявлений вносит свой вклад снижение числа тромбоцитов и нарушение их функциональной активности. Именно тромбоцитопенией и качественной неполноценностью кровяных пластинок объясняется нарушение образования эндогенного тромбoplastина, тромбина и нарушение ретракции кровяного сгустка [2, 3, 9, 16]. Имеются данные о том, что при АА могут возникать изменения в ферментативном каскаде активации плазменных факторов коагуляции и фибринообразования, что не всегда ведет к усугублению гипокоагуляционного состояния и геморрагического синдрома. Более того, при изменении реологических свойств крови на фоне характерной для данной патологии анемии может наблюдаться гиперагрегация эритроцитов и активация тромбообразования, что может являться одним из механизмов, приводящих к развитию гиперкоагуляционного состояния. В то же время, у ряда больных АА, особенно в период курсовой терапии антицитотоксическим иммуноглобулином (АТГ), возможно развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Считается, что данные показатели приходят к нормальным значениям после адекватной терапии и достижения ремиссии [12, 13, 14, 22]. В состоянии ремиссии, когда число эритроцитов и тромбоцитов закономерно повышается и лечение прекращается или сводится к минимальной поддерживающей терапии, предполагается, что значимых причин для коагуляционных нарушений у пациентов данной группы быть не должно. Вместе с тем, у

пациентов, находящихся в периоде частичной или полной ремиссии, наблюдались некоторые особенности при исследовании системы гемостаза. [15, 20]. В ходе лабораторных исследований нами было выявлено повышение активности фактора VIII, а также снижение активности антитромбина и снижение активности протеина С. Данные результаты могут свидетельствовать о гиперкоагуляционном состоянии обследованной группы пациентов. Значения АПТВ были увеличены у 3-х пациентов, что предполагало наличие волчаночного антикоагулянта.

При дальнейшем исследовании данных пациентов, имевших в анамнезе асептический некроз головки бедренной кости, были выявлены АФА волчаночного типа. Волчаночный антикоагулянт (волчаночноподобный антикоагулянт) – это одна из исторически сложившихся групп антифосфолипидных антител. Основной мишенью для ВА являются различные коагуляционные белки плазмы, в том числе протромбин, факторы VII, X, V, XI, XII. Волчаночноподобный антикоагулянт оказывает ингибиторное действие на функциональную активность перечисленных факторов свертывания, что проявляется удлинением реакций, зависимых от фосфолипидов, таких как АПТВ, что и было подтверждено нашими исследованиями [8, 18, 21]. В связи с тем, что образование АФА является результатом взаимодействия иммунной системы и системы гемостаза, необходимы дополнительные исследования, отражающие активацию иммунных процессов и клинические проявления при апластической анемии.

Выявленные гиперкоагуляционные изменения у больных АА в состоянии ремиссии могут объясняться несколькими влияющими на состояние системы гемостаза факторами, в первую очередь компенсаторного характера. Так, известно, что исследования тромбоцитов у пациентов данной группы с использованием электронной микроскопии, тромбоэластографии и электрокоагулографа выявили выраженные нарушения их функциональной полноценности. Одновременно обнаружены изменения реологических свойств крови у больных АА даже при достижении ремиссии, в частности, повышение агрегации и вязкости эритроцитов [1, 2], что может создавать предпосылки для умеренного повышения гемостатического потенциала за счет поступления в кровяное русло эритроцитарных факторов свер-

тивания крови, направленного на предотвращение кровоточивости. Кроме того, присутствие у значительной части больных небольшого ПНГ-клона хотя и являлось клинически незначимым в связи с отсутствием клинико-лабораторных признаков гемолиза, однако могло влиять на состояние свертывающей системы за счет наличия относящихся к патологическому клону тромбоцитов, которым свойственна повышенная активация. Более того, было показано, что даже в состоянии полной ремиссии остаточные нарушения гемопоэза и отклонения в иммунологических показателях имеются, практически у всех больных АА [21-23], поэтому коагулологические нарушения, возможно, сохраняются на ранних этапах ремиссии.

**Заключение.** У больных АА в стадии ремиссии выявлены особенности в системе гемостаза: повышение активности фактора VIII, снижение уровня антитромбина и протеина С, у некоторых определялся волчаночный антикоагулянт, что свидетельствует о гиперкоагуляционном состоянии пациентов. Учитывая вышеизложенное, необходимо проводить постоянный мониторинг маркеров гиперкоагуляционного состояния у больных апластической анемией с целью контроля и коррекции проводимой терапии. В последние десятилетия постоянно появляются новые научные работы, позволяющие понять пато-

генез заболевания. Постоянно совершенствуются программы лечения больных АА, особенно тяжелыми формами. Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения для поиска возможных новых подходов к терапии и профилактике поздних клональных осложнений в условиях увеличивающейся продолжительности жизни пациентов данной группы. Для более четкого представления о патогенезе выявленных нарушений у больных АА в стадии ремиссии необходимы дальнейшие исследования. Не исключено, что обследование и наблюдение за больными в динамике, в более поздние сроки ремиссии позволит ответить на этот вопрос.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о финансировании.** 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: С.С. Бессмельцев

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия - СПб.: Наука: KN – 1995. – 232с.
2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Шилова Е.Р. Реологические и иммунологические показатели крови у больных гипопластической анемией, получавших антилимфоцитарный глобулин. – Гематология и трансфузиология. – 1991. – №5. – С.28.
3. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Шилова Е.Р. Методы профилактики осложнений терапии антилимфоцитарным глобулином у больных гипопластической анемией. – Казанский медицинский журнал. – 1991. – №3. – С.172.
4. Шишина Р.Н., Пчелинцева Т.А., Савенко Т.А. и др. Состояние системы гемостаза у больных апластической анемией в период развернутых клинических проявлений болезни. // Клиническая лабораторная диагностика – 2012. – №5 – С.34-37.
5. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. – Новосибирск: Наука – 2008. – №1. – 236 с.
6. Camitta V.M. Criteria for severe aplastic anaemia. – Lancet. – 1998. – 1(8580). – 303-304.
7. Killick S. B., Bown N. Cavenagh J. et al. Cuidelines for the diagnosis and management adult aplastic anaemia // J. Haematology, 2016 – Vol. 172, №2 – P. 187-207.
8. Морозова Т.В., Кобилянская В.А., Шилова Е.Р., Гельцер И.В. Исследование функциональной активности тромбоцитов у больных апластической анемией. – Вестник гематологии - 2017. – Т.13, №3. – С. 52.
9. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology and middle-income countries //Ann. N Y Acad. Sci. – 2019. – Vol.1450, №1. – P.15-31.
10. Contejean A., Resche – Rigon M., Jerom Tamburini J. et al. Aplastic anemia in elderly: a nationwide survey on the French Reference Centre for Aplastic Anemia // Haematologica. – 2019. – Vol. 104, №2. – P.256-262.
11. Gaspar B.L., Sharma P., Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic conciderations // Hematology. – 2015. – Vol. 20. – P.18-25.
12. Tichelli A., Rovo A., Marsh J. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. Chapter 12 – Treatment of Elderly Patients with Aplastic Anemia. – 2017. – P. 141-151.
13. Megan M Sorich, Jeffery J Cheria, Mark J McElroy et all. Osteonecrosis of the Hip in Hematologic Disease: A Review of Conditions and Treatment Options. J Long Term Eff MedImplants 2015;25(4):25368.doi:10.1615/jlongtermeffmedimplants.2015012529.Affiliations expand MID: 26852634 DOI: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2015012529.
14. Шилова Е.Р., Романенко Н.А. Апластическая анемия. Гемолитические анемии. Анемии при гемобластозах («гематологические анемии»). // Рациональная фармакотерапия в гематологии. - 2021г. - Москва, изд. « Литтерра». – С.64-83.
15. Кобилянская В.А., С.С. Бессмельцев, Е.Р. Шилова, Т.В. Морозова. Маркеры гиперкоагуляционного состояния системы гемостаза у пациентов с апластической анемией. // Сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» - С-Пб. -23-24 июня 2016 г.
16. Кобилянская В.А. С.С. Бессмельцев, Е.Р. Шилова, Т.В. Морозова. Изменения некоторых показателей системы гемостаза у пациентов с апластической анемией в стадии ремиссии. // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», С-Пб, 6-7 июня 2017г.
17. Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Кобилянская В.А. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического случая. // Клиническая онкогематология – 2019. – том 12, №3. – С.319-2



18. Шилова Е.Р. Апластическая анемия. (Лекция). // Вестник гематологии. – 2024. – Том XX, №1. – С.52-63.
19. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology and middle-income countries. //Ann. N Y Acad. Sci. – 2019 – Vol. 1450, №1. – P.15-31.
20. Contejean A., Resche – Rigon M., Jerom Tamburini J. et al. Aplastic anemia in elderly: a nationwide survey on the French Reference Centre for Aplastic Anemia. // Haematologica. – 2019. – Vol. 104, №2. – P. 256-262.
21. Шилова Е.Р. Апластическая анемия. // Федеральное руководство по гематологии. Под редакцией С.С. Бессмельцева, С.В. Сидоркевича. Специальное издательство медицинских книг. - Москва. – 2024. – С. 236-253.
22. Шилова Е.Р., Романенко Н.А., Чебыкина Д.А. и др. Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией (опыт одного центра). Клиническая онкогематология. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 321–30. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-321-330.
23. Розанова О.Е., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Шилова Е.Р. Динамика НК-, НКТ-клеток и основных оппозитных цитокинов у больных апластической анемией в различные фазы заболевания: в рецидиве и ремиссии // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, S3. – С. 132-133

*Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.*

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

### СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 2)

**Резюме.** Схема кроветворения, изучение гемопоэза – это динамический процесс, вносящий коррективы по мере внедрения новых методов и накопления данных множественных экспериментов. В лекции представлен современный взгляд на кроветворение и его регуляцию, строение и функции клеток крови у человек. Совокупность

полученных данных меняет устоявшиеся взгляды на гемопоэз и позволяет рассматривать его как процесс, происходящий в условиях динамического равновесия.

**Ключевые слова:** кроветворение, созревания клеток крови, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

*Zenina M.N., Bessmeltsev S.S.*

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

### SCHEME OF HEMATOPOIESIS

**Abstract.** The scheme of hematopoiesis, the study of hematopoiesis is a dynamic process that makes adjustments as new methods are introduced and data from multiple experiments are accumulated. The lecture presents a modern view of hematopoiesis and its regulation, the structure and functions of blood cells

in humans. The totality of the data obtained changes the established views on hematopoiesis and allows us to consider it as a process taking place in conditions of dynamic equilibrium.

**Key words:** hematopoiesis, maturation of blood cells, erythrocytes, leukocytes, platelets.

В последние годы, благодаря разработке и внедрению новых высокотехнологичных методов анализа дифференцировки клеток, представления о строгой последовательности дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) изменились. Были получены доказательства гетерогенности и частичной коммитированности ГСК, новые данные о взаимоотношениях между отдельными популяциями мультипотентных предшественников, значительно расширены представления о молекулярных механизмах, обеспечивающих поддержание и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток

Существует несколько методических подходов к исследованию гемопоэтических стволовых клеток. Основными являются клональный анализ, проточная цитометрия, трансплантация, в последние годы – анализ на уровне единичных клеток (single-cell). Поскольку для обеспечения кроветворения и для клинического применения ГСК репопулирующая способность является ключевой, ее оценке уделяется наибольшее внимание исследователей.

Одним из самых первых методов анализа ГСК стал клональный анализ. В его основу легли эксперименты Тилла и Мак Куллоха, о которых мы упоминали выше. На современном этапе при проведении клонального анализа, как правило, используют готовые коммерческие среды на основе метилцеллюлозы, содержащие различные комбинации цитокинов (SCF, IL-6, IL-3, EPO и др.). Цитокины обеспечивают пролиферацию и дифференцировку

гемопоэтических прогениторных клеток, приводя к образованию колоний, а метилцеллюлозная основа предупреждает слияние одиночных колоний. В зависимости от состава среды, клональный анализ позволяет идентифицировать эритроидные, гранулоцитарно-макрофагальные, мультипотентные гранулоцитарные, эритроидные, макрофагальные и мегакариоцитарные предшественники, а также В-лимфоидные прогениторные клетки. При учете результатов анализируют морфологию образовавшихся колоний (возможно сочетание с фенотипированием) и определяют число каждого типа колоний (Canete et al., 2017; Husa et al., 2018; Ruiz et al., 2019; Kronstein-Wiedemann, Tonn, 2019). С помощью клонального анализа определяют количество мультипотентных и коммитированных линейных предшественников, оценивают мультипотентность исследуемой клеточной популяции.

Проточная цитометрия позволяет идентифицировать ГСК, различные популяции прогениторных и дифференцированных клеток на основе их поверхностного фенотипа – совокупности экспрессируемых на поверхности клетки маркеров. Одно надежного маркера ГСК не существует, их идентифицируют по совокупности фенотипических маркеров.

Трансплантационный метод основан на переносе исследуемой популяции клеток летально облученным реципиентам с последующей детекцией и фенотипированием клеток донора, оценкой линейной

принадлежности их потомков, скорости и длительности восстановления гемопоэза. Определение этих показателей позволяет судить о репопулирующей способности клеток донора и их мультипотентности – т.е. оценить основные критерии ГСК. Сочетание трансплантационного метода с предварительной сортировкой переносимых клеточных популяций позволяет делать выводы о репопулирующем и дифференцировочном потенциале отдельных клеточных субпопуляций и является основой для уточнения путей гемопоэза.

Детальные исследования ГСК привели к накоплению данных о гетерогенности данной популяции клеток. Были выделены длительно живущие ГСК (LT-HSC) и коротко живущие ГСК (ST-HSC), среди которых LT-HSC представляют собой редкую, покоящуюся популяцию в костном мозге и обладают полной способностью к долговременному (> 3-4 месяцев) восстановлению, тогда как ST-HSC обладают только кратковременной (в основном < 1 месяца) способностью к восстановлению. В начале 2000-х годов была определена популяция т.н. «среднесрочных» ГСК (IT-HSCs), обладающих ограниченной способностью к самообновлению, способные восстанавливать кроветворение у реципиентов как “промежуточное”.

В настоящее время признана гетерогенность популяции мультипотентных предшественников (MPP). Предлагается разделить популяцию MPP на MPP1, MPP2, MPP3 и MPP4. Мультипотентные предшественники MPP1 сходны с IT- и ST-HSCs, способны к самообновлению и восстановлению кроветворения на срок около 4 месяцев после трансплантации. Мультипотентные предшественники MPP2 и MPP3 демонстрируют смещенность в миелоидном направлении, при этом MPP2 больше в тромбоцитарном, а MPP4 – в лимфоидном направлении. Предполагается, что все MPP образуются из ГСК параллельно, но в разном количестве, в зависимости от условий и нужд кроветворной системы. Такая модель была названа “динамической моделью кроветворения”

Пересмотр взглядов на гемопоэз привел к поиску новых факторов и условий, определяющих выбор клетками дальнейшей судьбы и влияющих на состояние клеток в условиях стресса. Было показано, что ГСК, находящиеся на стадии G0 клеточного цикла, пребывают на разной “глубине” покоя. Для выхода LT-HSC из латентного состояния требуются сильные стрессовые стимулы, такие как вторичная трансплантация или действие 5-фторурацила (Kaufmann et al., 2021). Предполагают, что такие позже активирующиеся ГСК могут служить резервом при стрессе и резкой потере одного из типов кроветворных клеток (Naas et al., 2018).

Дифференцировка ГСК в различные форменные элементы определяется микроокружением и действием специфических веществ – гемопоэтинов.

Кроветворение регулируется факторами роста, обеспечивающими пролиферацию и дифференци-

ровке ГСК и последующих стадий их развития, факторами транскрипции, влияющими на экспрессию генов, определяющих направление дифференцировки гемопоэтических клеток, витаминами и гормонами. Противоположный эффект дают ингибирующие факторы.

Все активно действующие факторы, производимые клетками, включая и ростовые, получили название цитокинов.

Эти факторы (гемопоэтические факторы роста ГФР) объединены следующими общими свойствами:

- они являются гликопротеидами;
- активны *in vivo* и *ex vivo*;
- продуцируются различными клетками;
- имеют специфические функции и в то же время действуют на общие мишени;
- обнаруживают синергизм и аддитивный эффект по отношению к другим ростовым факторам;
- реализуют биологическое действие через связывание со специфическими рецепторами.

Регуляция кроветворения обеспечивается многоуровневыми механизмами поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения, действующими по принципу обратной связи. Цитокины (регуляторные полипептиды) необходимы для пролиферации, дифференцировки и функционирования всех гемопоэтических клеток. Они образуют цитокиновую регуляторную сеть, обеспечивая разнообразные местные и системные биологические эффекты, взаимосвязь между кроветворной, иммунной, эндокринной и нервной системами при развитии защитных реакций организма.

К цитокинам относят колониестимулирующие факторы роста (КСФ), интерлейкины (ИЛ), хемокины, интерфероны, трансформирующие факторы роста (ТФР), фактор некроза опухолей (ФНО).

Для унификации обозначения факторов, часто имеющих много названий в соответствии с разнообразными функциями в разных биологических системах, с 1979 г. используется термин «интерлейкин» (ИЛ), отражающий взаимодействие между лейкоцитами. Первая классификация интерлейкинов была предложена Международным союзом иммунологических обществ (МСИО) в 1992 г., в нее вошло 10 интерлейкинов и некоторое число цитокинов, сохранивших прежние названия, связанные с их основной активностью. В последующие годы произошло значительное расширение этого списка.

Лучше всего изучена регуляторная гемопоэтическая функция цитокинов, относящихся к группе колониестимулирующих факторов (КСФ) и интерлейкинов. Одни из них вырабатываются в небольших количествах стромальными клетками костного мозга и действуют на ГСК, другие продуцируются как стромальными клетками, так и стимулированными при иммунном ответе и воспалении макрофа-



## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

гами, лимфоцитами, гранулоцитами, фибробластами, эндотелиальными и другими клетками. Многие эффекты цитокинов перекрываются, вместе с тем для образования каждого типа зрелых клеток крови характерны определенный набор и последовательность поступления регуляторных сигналов от гемопоэтических факторов роста. Представления о компонентах сложного регуляторного каскада ге-

мопоэза и механизмах их взаимодействия постоянно дополняются новыми данными. Считается, что существуют местная близкодействующая и далекодействующая системы регуляции кроветворения, ГФР экспрессии рецепторов к цитокинам, формирования и путей проведения сигнала, набора генов-мишеней, активированных сигналом (таблица 1).

Таблица 1

### Основные цитокины и мишени их действия.

Цитокины	Мишени действия
SCF	Стволовые клетки, ранние предшественники
SCF	Поздние эритроидные и мегакариоцитарные предшественники
TPO	Стволовые клетки, мегакариоцитарные предшественники, тромбоциты
M-CSF	Поздние предшественники и зрелые моноциты/макрофаги
G-CSF	Делящиеся миелоидные клетки и зрелые нейтрофилы
GM-CSF	Ранние предшественники, гранулоцитарно-макрофагальные предшественники, зрелые нейтрофилы, моноциты, эозинофилы
IL-1 (α, β)	Ранние клетки-предшественницы, Т-лимфоциты
IL-2	В- и Т-предшественники, зрелые Т-лимфоциты
IL-3	Все миелоидные предшественники и ранние лимфоидные, зрелые моноциты, макрофаги, мегакариоциты, базофилы
IL-4	Ранние миелоидные и лимфоидные предшественники, предшественники Т-лимфоцитов, базофилы
IL-5	Лимфоидные предшественники, зрелые Т-лимфоциты, эозинофилы
IL-6	Стволовые клетки, предшественники лимфоцитов, Т- и В-лимфоциты
IL-7	Пре-В-лимфоциты, предшественники и зрелые
IL-8	Т-лимфоциты, предшественники мегакариоцитов
IL-9	Зрелые Т-лимфоциты, хемотаксический фактор зрелых
IL-10	Макрофаги, тучные клетки, NK-клетки
IL-11	Ранние предшественники, мегакариоциты, тучные клетки
IL-12	Цитотоксические лимфоциты, NK-клетки
IL-13	В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки
IL-14	Гемопоэтические стволовые клетки
IL-15	Т- и В-лимфоциты, NK-клетки
IL-16	Т-лимфоциты, активация и хемотаксис
IFN-αβ	Противовирусная активность, тормозит клеточную пролиферацию
IFN-γ	Противовирусная активность, стимулирует макрофаги, усиливает созревание и активность В-лимфоцитов
TNF	Стимулирует воспалительный процесс, выброс других Цитокинов
TGF	Тормозит пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц

Цитокины, регулирующие кроветворение, принято делить на следующие группы: ранние, многолинейные и поздние однолинейные.

Ранние, к которым относятся лиганд SCF/kit, лиганд flt-3, основной фактор роста фибробластов (bFGF), IL-6, IL-11, LIF, действуют на стволовые клетки, и ранние предшественники независимо от их линейной принадлежности и потенцируют действие других факторов роста. Исключение составляет IL-6, который оказывает воздействие и на различные зрелые гемопоэтические клетки.

Многолинейные (IL-3, GM-CSF) преимущественно стимулируют пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников с образованием смешанных колоний (КОЕ-ГЭММ), гранулоцитарно-макрофагальных колоний (КОЕ-ГМ), эритроидных (БОЕ-Э) и мегакариоцитарных бурсообразующих единиц (БОЕ-МГК). Поддерживают также пролиферацию и дифференцировку КОЕ-ГМ, КОЕ-Г, КОЕ-М и их потомков до окончательного созревания.

Поздние однолинейные (EPO, G-CSF, M-CSF, IL-5, TPO) стимулируют дифференцировку однолинейных предшественников, действуют синергически с многолинейными цитокинами на ранние предшественники, стимулируют функцию зрелых клеток.

Выделяют две основные фазы регуляции кроветворения: вступление ГСК в клеточный цикл и выбор направления дифференцировки. Первая фаза детерминируется стохастически (случайно), дальнейшая дифференцировка ГСК регулируется близкодействующими ГФР стромального микроокружения. Вторая – количественная – чувствительна к запросам организма, регулируется сывороточным уровнем далекодействующих гуморальных факторов. Важной особенностью второй фазы регуляции продукции зрелых клеток крови является синергизм и согласованность во времени каскадных эффектов ГФР.

Важным регулятором гемопоэза является также апоптоз (программируемая клеточная гибель), который поддерживает баланс образующихся и

разрушающихся клеток. Лучше всего изучен апоптоз при лимфопозе. Из большого числа развивающихся лимфоцитов 75–95% предшественников В- и Т-лимфоцитов, которые могут дать начало аутореактивным клонам, погибают. Нарушения механизмов регуляции апоптоза имеют ключевое значение для развития аутоиммунных болезней, злокачественных опухолей, в том числе и кроветворной системы, апластической анемии и других заболеваний. Ингибиторы пролиферации предшественников: TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста) обратимо блокирует ранние предшественники вне митотического цикла; интерфероны (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) – потенциальные ингибиторы пролиферации гемопоэтических предшественников; MIP-1a тормозит пролиферацию ранних предшественников. Клетки воспринимают цитокиновые сигналы через специфические рецепторы. В структуре и функции этих рецепторов, а также в особенностях внутриклеточной передачи цитокиновых сигналов и следует искать объяснения особенностей и механизма действия цитокинов.

Гемопоэтические стволовые клетки экспрессируют цитокиновые рецепторы, связанные с кроветворением, такие, как рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), эритропоэтина (EpoR), рецепторная тирозинкиназа 3 класса (Flt3), рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), тромбопоэтина (TpoR) (рисунк 1). Было показано, что воздействие на ГСК M-CSF направляет клетки по миелоидному пути (Mossadegh-Keller et al., 2013). Действие на мультипотентные предшественники лиганда Flt3 стимулирует их развитие по миелоидно-лимфоидному пути, подавляя образование мегакариоцитов и эритроидных предшественников (Tsapogas et al., 2014). А воздействие Epo на ГСК и мультипотентные предшественники сдвигает дифференцировку в эритроидном направлении (Grover et al., 2014). Повышающиеся в стрессовых условиях уровни цитокинов, могут влиять на клональный выход кроветворных клеток. Опираясь на результаты экспериментов с цитокинами и на данные о гетерогенности ГСК, некоторые авторы предлагают модель “естественного отбора гемопоэза”.

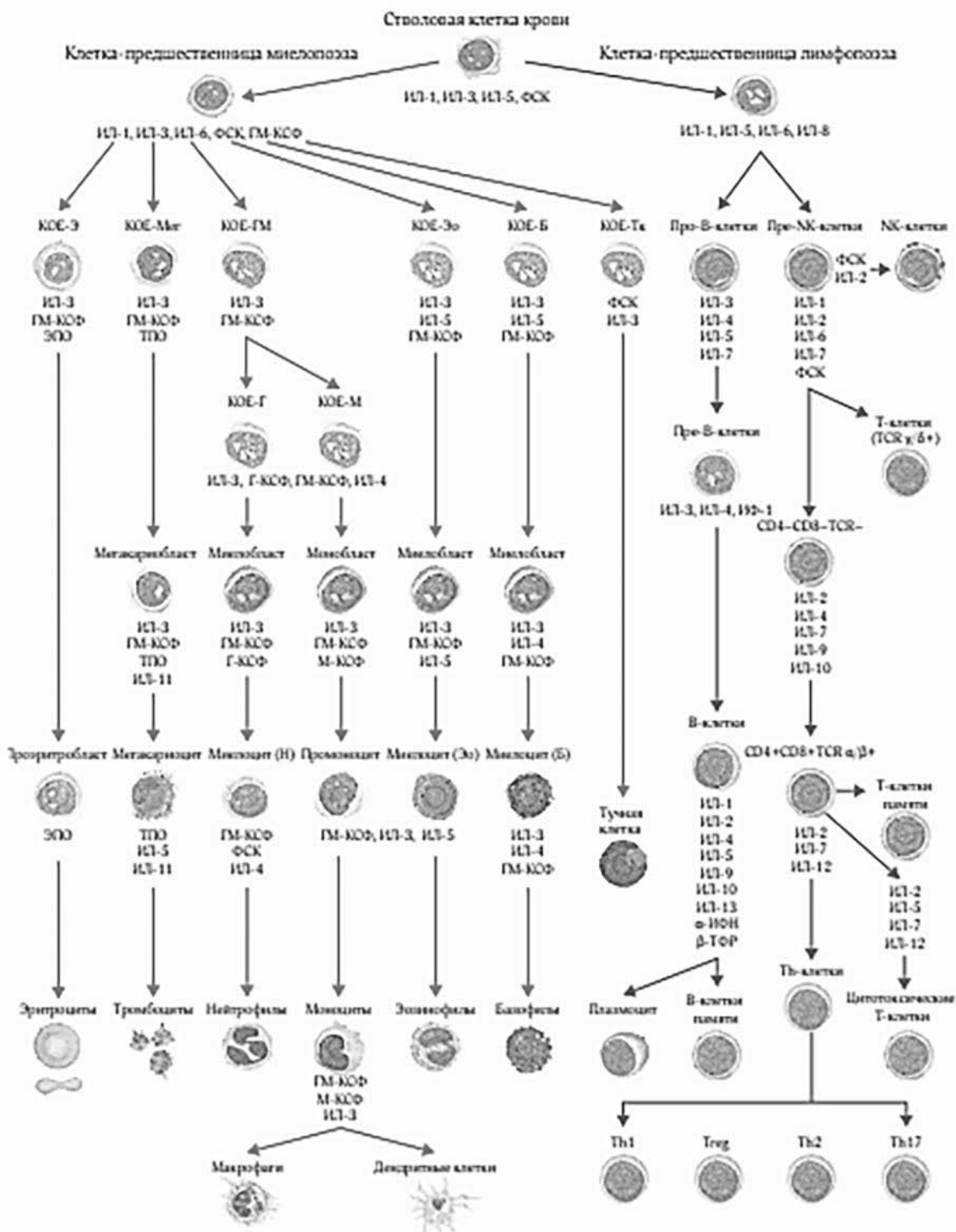


Рисунок 1. Схема кроветворения и его регуляции (цит. с изменениями по: Рукавицын О.А., 2015).  
 Примечание. NK — естественные киллеры; TCR — T-клеточный рецептор; Th — T-хелперы; Treg — регуляторные T-клетки; Б — базофильный; Г — гранулоцитарный; ИЛ — интерлейкин; ИФН — интерферон; КОЕ — колониеобразующая единица; КСФ — колониестимулирующий фактор; М — макрофагальный; Мег — мегакариоцитарный; Н — нейтрофильный; Тк — тучноклеточный; ТПО — тромбопоэтин; ТФР — трансформирующий фактор роста; ФСК — фактор стволовых клеток; Э — эритроцитарный; Эо — эозинофильный; ЭПО — эритропоэтин.



Согласно этой модели ГСК выбирают случайно один из возможных путей развития, далее дочерние клетки развиваются в направлении, к которому они “аффилированы”, выбирая “подходящую” по цитокинам нишу. При этом между цитокином и экспрессией его рецептора в клетках имеется положительная обратная связь, что еще больше “укрепляет” выбор (Brown et al., 2020). По-видимому, гетерогенность ГСК определяется комбинацией внутренних (конфигурация хромати-

на, эпигенетические факторы) и внешних (определяемых преимущественно стромальными клетками и их продуктами, т.е. “нишей” кроветворных клеток) факторов. Установление причин гетерогенности должно быть предметом дальнейших исследований.

На поверхности клеток находятся клеточные маркеры (антигены), так называемые, кластеры дифференцировки (CD – Cluster of Differentiation) (рисунок 2).

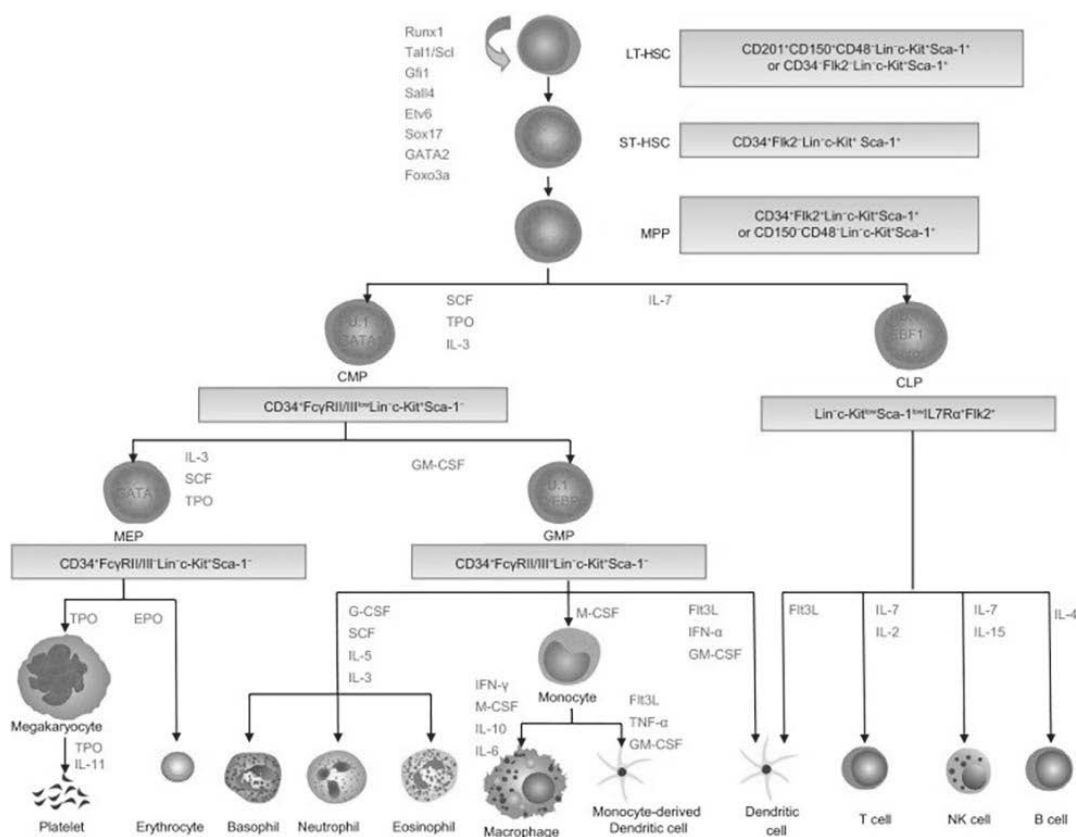


Рисунок 2. Набор маркеров (антигенов) на клеточной поверхности с учетом типа клетки и стадии ее дифференцировки.

Они выступают в качестве своеобразных меток, по которым возможно одни клетки отличить от других клеток. То, какие маркеры располагаются на поверхности клетки, зависит от ее типа и стадии ее развития. Представленный набор маркеров на клеточной поверхности непосредственно зависит не только от типа клетки и стадии ее дифференцировки, но и от ее функционального состояния на данный момент времени. ГСК и практически все определяемые *in vitro* гемопоэтические колониеобразующие клетки, а также ранние предшественники Т- и В-лимфоцитов имеют на своей поверхности антиген CD34. Эта популяция составляет 1-5% ядродержащих клеточных элементов костного мозга и представлена клетками, имеющими цитоморфологические признаки бластов или малых лимфоцитов. Антиген CD34 представляет собой высоко гликозилированный трансмембранный белок типа I (сиаломуцин) с молекулярной массой 116 кД.

Он экспрессируется также на ранних кроветворных клетках-предшественниках, эндотелии сосудов, эмбриональных фибробластах, гемопоэтических клетках-предшественниках из желточного мешка и печени эмбриона, некоторых клетках нервной ткани. В настоящее время антиген CD34 признан одним из важнейших маркеров ПГСК и широко используется для выявления, обогащения и очистки стволовых клеток и гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга человека. Линейная коммитация клеток-предшественников сопровождается снижением уровня экспрессии антигена CD34. Более дифференцированные клетки-предшественники – эритроцитарные, гранулоцитарные, моноцитарные – являются CD34-отрицательными, или характеризуются слабой экспрессией данного антигена. На поверхностных мембранах зрелых клеток костного мозга и крови антиген CD34 не обнаруживается.

ПГСК являются CD38-отрицательными; CD38 экспрессируется на большинстве гемопоэтических клеток на ранних стадиях дифференцировки и при активации. Отмечено, что CD34+ CD38- популяция миелокариоцитов обогащена примитивными гемопоэтическими стволовыми клетками, имеющими как миелоидный, так и лимфоидный дифференцировочный потенциал. В долговременных культурах костного мозга из них образовывались клетки всех ростков кроветворения: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, мегакариоциты, эритроциты и В-лимфоциты.

Линейная коммитация ПГСК ассоциирована с повышением экспрессии антигена CD38 и снижением экспрессии антигена CD34. На ПГСК не определяются антигены гистосовместимости II класса (HLA-DR). В то же время большинство коммитированных кроветворных клеток-предшественников (КОЕ-ГЭМ-Мег, КОЕ-ГМ, БОЭ-Э, КОЕ-Мег) содержится в популяции CD34+HLA-DR+ клеток.

На ПГСК и гемопоэтических клетках-предшественниках экспрессируется антиген CD117 (рецептор тирозинкиназы III типа), относящийся к семейству IgSF, опосредующий адгезию клеток и участвующий в регуляции пролиферации и дифференцировки стволовых и тучных клеток.

Стволовые миелоидные клетки, или клоногенные общие миелоидные предшественники, и их ближайшие потомки – гранулоцитарно/макрофагальные и мегакариоцитарно/эритроидные клетки-предшественники в костном мозге взрослых людей содержатся во фракции Lin- CD34+ CD38+ клеток. На поверхностных мембранах этих клеток экспрессируются  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-3, антиген HLA-DR и CD45RA (одна из изоформ общего лейкоцитарного антигена), участвующий в качестве рецептора протеинтирозинфосфатазы в регуляции сигналов, опосредуемых цитокинами.

При росте на метилцеллюлозе клетки с указанным фенотипом образуются различного типа миелоидные колонии, содержащие КОЕ-ГЭММег, БОЭ-Э, КОЕ-Мег, КОЕ-ГМ, КОЕ-Г и КОЕ-М.

Дифференцировка клеток-предшественников гранулоцитов-макрофагов характеризуется последовательным появлением следующих антигенов. Антиген CD13 (аминопептидаза N, КФ 3.4.11.2), мембраносвязанный белок с молекулярной массой 150 кД из семейства цинк-активируемых металлопептидаз, экспрессирован на поверхности ранних клеток-предшественников (КОЕ-ГМ) на всех стадиях созревания клеток гранулоцитарного и моноцитарного ряда. Антиген может обнаруживаться и на ГСК, более ранних миелоидных клетках-предшественниках (КОЕ-ГЭММег), клетках-предшественниках лимфоцитов и, следовательно, не является специфическим маркером гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки.

Антиген CD33 (гликопротеин с молекулярной массой 67 кД, относящийся к семейству сиалоадгезинов) обнаруживается на миелоидных клетках-предшественниках типа КОЕ-ГЭММег, КОЕ-ГМ, КОЕ-Г, БОЭ-Э, моноцитах/макрофагах, незрелых клетках гранулоцитарного ряда.

Антиген CD64 (Fc-рецептор IgG) с молекулярной массой 72 кД определяет бифенотипическую популяцию клеток-предшественников гранулоцитов-макрофагов. Экспрессирован также на моноцитах, макрофагах, субпопуляции дендритных клеток крови, зародышевых центрах лимфоидных фолликулов, молодых и незрелых клетках гранулоцитарного ряда.

Вслед за антигеном CD64 на бипотентных клетках-предшественниках гранулоцитов-макрофагов появляется антиген CD15. На поверхностных мембранах этих клеток определяются антигены CD116 (рецептор колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов – КСФ-ГМ), CD115 (рецептор КСФ-М) и CD114 (рецептор КСФ-Г).

Последующие стадии дифференцировки клеток-предшественников гранулоцитарного ряда характеризуются наличием на поверхностных мембранах клеток антигена CD35 (рецептор C3b компонента комплемента); CD88 (рецептор C5a компонента комплемента); рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов – CD32 (Fc  $\gamma$ -RII), CD89 (Fc  $\alpha$ -R); молекул адгезии CD66 $\alpha$ -f (членов группы раковоэмбриональных антигенов); антигенов CD11b, CD11c, относящихся к семейству интегринов и участвующих в межклеточных взаимодействиях; углеводных антигенов CDw17 (лактозилдисахаридная группа лактозилцерамида), CD43 (сиалогликопротеин с молекулярной массой 95-105 кД), CD65 и CD65s (соответственно десилированный и силированный VIM-2-декасахариды, относящиеся к семейству поли-N-ацетиллактозаминов), антигенов CDw92, CDw93 (O-сиалогликопротеин с молекулярной массой 120 кД).

На поздних стадиях дифференцировки клеток гранулоцитарного ряда на их поверхностных мембранах отмечается дополнительная экспрессия антигенов CDw12, CD24, CD87 (рецептор активатора плазминогена урокиназы – uPAR), CD123 ( $\alpha$ -субъединица рецептора ИЛ-3), CDw128a и CDw128b (рецепторы ИЛ-8 типа А и В). Антиген CDw125 ( $\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-5) экспрессирован на эозинофилах, базофилах и отсутствует на нейтрофилах.

Маркером родоначальных и незрелых клеток моноцитарно/макрофагального ряда считается антиген CD14 (рецептор липополисахарида с молекулярной массой 55 кД). В процессе созревания клеток этого ряда происходит постоянное повышение уровня экспрессии антигена CD14. В ходе последующей дифференцировки на поверхностных мембранах клеток выявляются антигены CD11b, CD11c, CDw12, CD17, CD35, CD68.

На поверхностных мембранах моноцитов крови, гистиоцитов и макрофагов определяется экспрессия таких антигенов, как HLA-DR, CD11b, CD11c, CD49 α-f (α-цепи интегринов), CDw12, CD13, CD14, CD15, CD17, CD32, CD33, CD35, CD64, CD68, CD84, CD87, CD89, CD91 (рецептор α-2-макроглобулина), CDw92, CDw93, CD101, CD102 (молекулы межклеточной адгезии – ICAM-2), CD115 (рецептор КСФ-1), CD116, CDw119 (рецептор α-цепи γ-интерферона), CD121a, CD121b (рецепторы ИЛ-1 типа 1 и 2), CD123 (α-субъединица рецептора ИЛ-3), CD127 (α-цепь рецептора ИЛ-7), CDw128a, CDw128b (рецепторы ИЛ-8 типа А и В), CD132, CD135.

На поверхностных мембранах ранних клеток-предшественников мегакариоцитарного ряда (БОЕ-Мег и КОЕ-Мег) экспрессируется антиген CD34. В процессе дифференцировки появляется антиген CD61 (β3-цепь интегрин), считающийся специфическим маркером клеток мегакариоцитарного ряда. Появление антигена CD41 (гликопротеин IIb с молекулярной массой 120 кД) на промегакариобластах предшествует процессу полиплоидизации клеток мегакариоцитарного ряда. Антиген CD41 отсутствует на CD34+ ранних клетках-предшественниках мегакариоцитов, его наличие на клетках типа КОЕ-Мег окончательно не доказано. Антигены CD42a (молекулярная масса 17-22 кД), CD42b (145 кД), CD42c (24 кД) и CD42d (82 кД) экспрессированы исключительно на мегакариоцитах и тромбоцитах.

Наиболее ранним эритроидным клеткам-предшественникам присущ следующий фенотип: CD34+ HLA-DR+ CD45RO+ CD33+ CD71low CD175s+. На ранних этапах дифференцировки, начиная с БОЕ-Э, появляется антиген CD36, который экспрессируется до стадии ретикулоцита. В процессе дифференцировки ядродержащих клеток эритробластического ряда происходит повышение уровня экспрессии антигена CD71 (рецептора трансферрина) при одновременном снижении экспрессии антигена CD34. Гликофорин А является достаточно поздним маркером клеток эритробластического ряда, его экспрессия на поверхностных мембранах клеток определяется со стадии эритробласта.

Наиболее ранние лимфоидные клетки-предшественники характеризуются коэкспрессией на Lin- CD34+ CD38+ клетках антигенов CD10 или CD7. Первые из них дают начало В- и Т-лимфоцитам, естественным клеткам-киллерам и дендритным клеткам, из CD34+ CD38- CD7+ клеток возникают В-лимфоциты, ЕК-клетки и дендритные клетки.

Дифференцировка В-лимфоцитов от ранних клеток-предшественников до плазматических клеток-продуцентов различных классов иммуноглобулинов (Ig) проходит в два этапа. Первый этап – антигеннезависимой дифференцировки – осуществляется в первичных органах лимфопоэза (костном мозге в постэмбриональный период). Он завершается образованием «девственных» (virgin) В-клеток, находя-

щихся в G0 и несущих на поверхностных мембранах молекулы Ig различных классов. Из костного мозга В-лимфоциты мигрируют во вторичные лимфоидные органы (лимфатические узлы, очаги лимфоидной ткани, располагающиеся под слизистой оболочкой органов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей). Там осуществляется этап их антигензависимой дифференцировки, завершающийся образованием клонов антителообразующих клеток и клеток иммунологической памяти.

Про-В-клетка – ближайший потомок стволовой лимфоидной клетки, в которой еще не произошла перестройка генов Ig и не экспрессируются линейные В-клеточные маркеры. Интенсивная пролиферация этих клеток, располагающихся между синусами костного мозга, происходит вблизи эндоста. При перемещении в центральные участки костного мозга они взаимодействуют со стромальными клетками и компонентами внеклеточного матрикса. Межклеточные взаимодействия осуществляются с участием экспрессированных на про-В-клетках молекул адгезии CD44 и VLA-4 и вырабатываемых стромальными клетками kit-лиганда, ИЛ-3 и ИЛ-7. На поверхностных мембранах про-В-клеток наблюдается последовательная экспрессия антигенов HLA-DR, В-клеточного антигена CD19, антигенов CD24, CD72, CD81, CD124, CD127, CD135, а в ядрах определяется фермент – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (TdT). На этой же стадии дифференцировки про-В-клеток на поверхностных мембранах клеток отмечается экспрессия В-клеточных линейноспецифических антигенов CD79a, CD79b. В цитоплазме про-В-клеток вскоре после начала экспрессии CD19 появляется антиген CD22.

Стадия развития клеток-предшественников В-лимфоцитов, определяемая как пре-В-клетки, характеризуется реарранжировкой генов тяжелых цепей Ig и экспрессией m-тяжелых цепей Ig в цитоплазме. На поверхностных мембранах пре-В-клеток определяются антигены CD10, CD19, CD20, CD22, CD24, CD38, CD40, CD72, CD74, CD79a, CD79b, CD81, CD124, CD127, CD135, CD138, CD139. Для ранних В-клеток следующей стадии дифференцировки В-лимфоцитов характерен синтез тяжелых μ-цепей, κ- и λ-легких цепей с образованием полных молекул IgM, экспрессирующихся на поверхностных мембранах клеток. Одновременно в клетках синтезируется еще один тип тяжелых цепей δ-, на поверхностных мембранах одновременно определяются IgM и IgD. На этой стадии в цитоплазме временно не экспрессируется антиген CD10, синтез которого возобновляется в В-клетках зародышевых центров лимфоидных фолликулов вторичных органов лимфопоэза. На мембранах ранних В-клеток и на последующей стадии дифференцировки В-лимфоцитов, так называемых промежуточных В-клетках, определяются антигены CD19, CD20, CD22, CD24, CD32, CD35, CD40, CD48, CD52, CD72, CD74, CD79a, CD79b, CD99, CD124.



Антигензависимая дифференцировка В-клеток происходит в тимуснезависимых зонах вторичных лимфоидных органов. Вызываемая антигеном активация и последующая дифференцировка В-клеток приводит к образованию антителообразующих клеток или появлению фенотипически и функционально обособленной популяции долгоживущих В-клеток памяти. Эти процессы происходят под влиянием индуктивного микроокружения вторичных лимфоидных органов (внеклеточного матрикса, стромальных клеток, Т-лимфоцитов, дендритных клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов), с участием цитокинов и молекул клеточной адгезии.

Клетки, ответственные за реакции клеточного иммунитета, Т-лимфоциты, осуществляют надзор за генетическим постоянством организма. Они играют важную роль в таких иммунологических феноменах, как резистентность к патогенным микроорганизмам (вирусам, простейшим, некоторым видам бактерий), реакции гиперчувствительности замедленного типа, отторжение аллогенных трансплантатов и реакция «трансплантат против хозяина», развитие аутоиммунных процессов, противоопухолевая реактивность. В постэмбриональном периоде ранние Т-клетки-предшественники из костного мозга мигрируют в тимус. Созревание Т-клеток в тимусе сопровождается последовательным появлением на поверхностных мембранах клеток дифференцировочных маркеров. Обнаруживающиеся в субкортикальной зоне тимуса протимоциты являются бластами крупного или среднего размера с высокой пролиферативной активностью. В ядрах клеток определяется TdT, а на поверхностных мембранах – антиген CD7. Эти клетки бипотентны и дают начало развитию Т-лимфоцитов и ЕК-клеток. На следующем этапе развития Т-клеток в субкортикальной зоне тимуса обнаруживаются тимоциты, не экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD8. На тимоцитах по мере их созревания в дополнение к антигену CD7 появляется антиген CD2, а позднее – CD5. Протимоциты и тимоциты локализуются в субкортикальной зоне тимуса. Основную массу клеток кортикального слоя составляют тимоциты с иммунофенотипом CD3, CD2, CD1a-с, CD5, CD7, CD38, CD52, CD165 и коэкспрессией антигенов CD4 и CD8. На части клеток обнаруживается рецептор трансферрина (CD71) и антиген CD45. Помимо перечисленных выше молекул адгезии, на тимоцитах определяются антигены CD11a, CD49d, CD99. В корковом веществе тимуса клетки подвергаются негативной селекции, которая сопровождается гибелью 80% клеток. Оставшиеся клетки в ходе позитивной селекции утрачивают один из антигенов – CD4 или CD8. В ходе стимуляции тимоциты, попадая в мозговое вещество тимуса, дифференцируются в зрелые тимоциты. На части клеток определяется экспрессия и других молекул, определяющих в дальнейшем функциональные свойства

периферических Т-клеток (CD26, CD27, CD28), происходит смена экспрессии изоформ антигена CD45, возобновляется экспрессия молекул адгезии (CD44). Созревшие, или «обученные», Т-лимфоциты поступают в кровь и тимусзависимые зоны вторичных лимфоидных органов. Т-клетки, имеющие большую продолжительность жизни, чем В-лимфоциты, составляют преобладающую популяцию лимфоидных клеток в периферической крови. Соотношение клеток с иммунофенотипом Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров/цитотоксических клеток (CD4+CD8+) в крови достаточно стабильно и составляет 2,0-2,5:1.

Предполагают, что клетки-естественные киллеры (ЕК-клетки) происходят из стволовых гемопоэтических клеток. Начальные этапы дифференцировки ЕК-клетки проходят в тимусе. Обнаруживаемая в этом органе популяция незрелых ЕК-клеток имеет фенотип: TdT- CD2+ CD7+ CD3- CD5- CD4- CD8- CD16- CD38+ CD56+ CD57-. Наиболее ранним маркером ЕК-клеток является антиген CD56 – молекула адгезии нейронов (N-CAM). В процессе дифференцировки на поверхностных мембранах ЕК-клеток обнаруживаются и другие маркерные антигены – CD57 (HNK1) субпопуляции Т-клеток, и CD16 – низкоаффинный Fc-рецептор IgG с молекулярной массой 50-65 кД. На наиболее зрелых ЕК-клетках экспрессируются ξ-цепи CD3, а на части клеток – TCR $\lambda/\delta$  и антиген CD8. Часть ЕК-клеток по цитоморфологическим признакам (наличию азурофильной зернистости в цитоплазме) относится к категории больших гранулоцитарных лимфоцитов.

Начиная с 20-й недели гестации и до конца жизни единственным органом кроветворения у человека является костный мозг. Кроветворный костный мозг располагается в губчатых (плоских) костях скелета и в эпифизах трубчатых костей. Постэмбриональный гемопоэз протекает в миелоидной (красный костный мозг) и лимфоидных (тимус, селезенка, лимфоузлы, миндалины, аппендикс, лимфатические фолликулы) тканях.

Этот «эффект дома» обеспечивается так называемым стромальным микроокружением кроветворного костного мозга. В морфологическом плане стромой костного мозга является выстилка костномозговых балок, на которой и располагаются островки кроветворных клеток. Строма состоит из клеток (фибробласты, жировые клетки, макрофаги и эндотелиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса — продуктов экскреции клеток стромы (фибронектин, коллаген, тромбосподин, витронектин, ламинин и гликозамингликаны). Стромальные клетки выделяют большое количество специфических регулирующих факторов, включая ростовые факторы, без которых невозможны пролиферация стволовых клеток, дальнейшая пролиферация, дифференцировка и функционирование их потомков.

В нормальных условиях из костного мозга в цир-



куляцию выходят только абсолютно зрелые клетки, готовые к выполнению присущих им функций. Механизм избирательного выхода клеток из костного мозга сложен и до конца не расшифрован. Кроветворение происходит вне костномозговых синусов, стенка состоит из трех слоев: с внутренней стороны синуса — эндотелиальные клетки, прочно соединенные друг с другом; затем идет базальная мембрана, состоящая из экстрацеллюлярного стромального матрикса (ламинин, коллаген и др.) и покрывающая эндотелиальные клетки не сплошным слоем; поверхность мембраны — большие адвентициальные клетки (фибробласты), в своих отростках содержащие подобие гладкомышечных волокон, способных к сокращению.

Созревшие клетки крови двигаются к стенке синуса, обходя адвентициальные клетки. Под действием некоторых цитокинов (например, IL-8) и эндотоксина отростки адвентициальных клеток могут сокращаться, увеличивая тем самым площадь соприкосновения клеток крови с эндотелиальными клетками. Затем клетки крови плотно «прилипают» к эндотелиальным клеткам. Этот процесс сложный, в нем участвуют специфические молекулы межклеточного взаимодействия, которые принято делить на три вида: интегрины (рецепторы, взаимодействующие с лигандами экстрацеллюлярного матрикса и молекулами адгезии), селектины (молекулы адгезии на поверхности клеток крови L-селектин, на тромбоцитах P-селектин, на эндотелиальных клетках E-селектин), эндотелиальные молекулы адгезии (внутриклеточные молекулы адгезии, обеспечивающие прилипание к эндотелиальным клеткам лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов и прохождение их через мегаканалы).

Готовность клетки крови к преодолению эндотелиального барьера выражается в активации на ее поверхности молекул интегринов и селектинов, что приводит к движению вдоль эндотелиальных

клеток. Избирательность выхода клеток из костного мозга определяется их функциональными свойствами. Известно, что лейкозные бластные клетки отличаются от своих нормальных аналогов высокой подвижностью, способностью к деформации и наличием на поверхности специфических для прохождения эндотелиального барьера молекул межклеточного взаимодействия. Этим и объясняется их выход в циркуляцию.

На пути к эндотелиальной стенке клеткам крови приходится проходить иногда и через другие клеточные элементы, например, адвентициальные клетки и мегакариоциты. Такое прохождение одних клеточных элементов сквозь другие получило название эмпериполизиса. Особое значение этот процесс имеет для эритропоэза. В ряде случаев именно в процессе эмпериполизиса оксифильных нормобластов через адвентициальные клетки и мегакариоциты происходит потеря их ядра («обезъядривание»). По классическим представлениям, образование тромбоцитов происходит внутри синусов при проникновении «псевдоподии» цитоплазмы мегакариоцита через миграционную пору эндотелиальной стенки. Из костномозговых синусов клетки крови, как бы, «выдаиваются» сокращением гладкомышечных стенок синусоидальных венул в кровоток.

Совокупность полученных данных меняет устоявшиеся взгляды на гемопоэз и позволяет рассматривать его как процесс, происходящий в условиях динамического равновесия, чувствительный к факторам микроокружения, способный тонко, а не «скачкообразно», реагировать на изменения микроокружения. Таким образом, схема кроветворения, изучение гемопоэза – это динамический процесс, вносящий коррективы по мере внедрения новых методов и накопления данных множественных экспериментов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bryder D., Rossi D.J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 169, N 2. – P. 338–346.
2. Carreras P., González I., Gallardo M. et al. Long-term human hematopoietic stem cell culture in microdroplets // *Micromachines (Basel)*. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 90.
3. Шевелева О. Н., Лядова И. В. Гемопоэтическая стволовая клетка и начальные стадии гемопоэза: методы исследований и современные представления // *Онтогенез*. – 2022. – Т. 53, № 6. – С. 419–436.
4. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция // *Клин. Онкогематол.* – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 109–119.
5. Дризе Н.И., Чертков И.Л. Стволовая кроветворная клетка. В кн.: *Герiatricкая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах.* / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. – Т. 1. М.: Медиум, 2011. – С. 11–20.
6. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. // *Cell*. – 2008. – Vol. 132. – P. 631–644.
7. Чертков И.Л., Воробьев А.И. Современная схема кроветворения. // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 1973. – Т. 18, № 10. – С. 3–13.
8. Чертков И.Л., Дризе Н.И., Воробьев А.И. Схема кроветворения: 2005. // *Терапевтический архив*. – 2006. – Т. 78, № 7. – С. 5–12.

Михайлова Н.Б.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

### ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

**Резюме.** Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественной В-клеточной лимфомой. Заболеваемость составляет 2,2 – 2,7 случаев на 100 000 населения. Чаще болеют молодые пациенты от 20 до 35 лет. Этиология заболевания не вполне ясна, возможно, что вирус Эпштейна-Барр имеет этиологическое и патогенетическое значение в развитии опухоли. Большой вклад в изучение опухоли внесли Т. Ходжкин, К. Штернберг, Д. Рид и С.Е. Березовский. Клетки лимфомы Ходжкина имеют уникальный иммунофенотип: отсутствие В-клеточных маркеров и наличие CD30. ЛХ имеет своеобразное гистологическое и клеточное строение: на долю опухолевых клеток приходится не более 2%. Вся остальная масса опухоли представлена доброкачественным микроокружением. Для лимфомных клеток характерны хромосомные aberrации локуса 9p24.1 и гиперэкспрессии генов, содержащихся в этой области, включая PD-L1, PD-L2 и JAK2. Эти особенности привели к созданию направления иммунотерапии в лечении лимфомы Ходжкина. Для клинической картины характерно увеличение различных групп лимфоузлов, при распространенных стадиях часто наблюдаются В-симптомы. ЛХ относится к химиочувствительным опухолям. В результате терапии первой линии (режимы химиотерапии ABVD или BEACOPP) удается вылечить до 85-90% пациентов с локальными стадиями и до 65-70% с распространенными стадиями лимфомы. Снизить токсичность химиотерапевти-

ческих режимов позволяет эскалационная или деэскалационная ПЭТ-адаптированная терапия. При рецидивах хороших результатов (50% длительных ремиссий) удается добиться с помощью резервных платиносодержащих схем с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоРТПХ). В последние годы в первую и вторую линию терапии активно внедряют таргетный препарат (иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин) или ингибиторы иммунных контрольных точек, что позволило снизить токсичность и улучшить эффективность терапии. У пациентов с высоким риском рецидива проводят поддерживающую терапию брентуксимабом ведотином. При рецидивах после аутоТГСК может быть полезна иммунотерапия: ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) или аллоТГСК. Следует помнить, что ИКТ следует применять с осторожностью, так как они могут вызывать аутоиммунные осложнения, а после аллоТГСК – индуцировать реакцию «трансплантат-против-хозяина». Таким образом, в настоящее время имеется большой арсенал химиотерапевтических, таргетных и иммунных опций для терапии ЛХ. Эта лимфома стала излечима для большинства пациентов.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин, иммунотерапия, поддерживающая терапия.

Mikhailova N.B.

PhD, Head of Department of Clinical Oncology  
Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

### HODGKIN'S LYMPHOMA

**Abstract.** Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant B-cell lymphoma. The incidence is 2.2 - 2.7 cases per 100,000 population. Young people from 20 to 35 years old are predominantly affected. The etiology of the disease is not entirely clear, it is possible that the Epstein-Barr virus has an etiological and pathogenetic significance in the development of a tumor. A great contribution to the study of the HL was made by T. Hodgkin, K. Sternberg, D. Reid and S.E. Berezovsky. Hodgkin's lymphoma cells have a unique immunophenotype. It is characterized by the absence of B-cell markers and the presence of CD30. HL has a unique histological and cellular structure: tumor cells account no more than 2%. The rest of the tumor mass is represented by a benign microenvironment.

Lymphoma cells are characterized by chromosomal aberrations at the 9p24.1 locus and overexpression of genes contained in this region, including PD-L1, PD-L2, and JAK2. These features have led to the new direction in the treatment of Hodgkin's lymphoma: immunotherapy. The clinical picture is characterized by an increase in various groups of lymph nodes, B-symptoms are often observed. HL is a chemosensitive tumor. As a result of first-line therapy (ABVD or BEACOPP chemotherapy regimens), it is possible to cure up to 85-90% of patients with local stages and up to 65-70% with advanced stages of lymphoma. Escalation or de-escalation PET-adapted strategy can reduce the toxicity of chemotherapy regimens. At relapses, good results (50% of long-term

remissions) can be achieved with the help of reserve platinum-containing regimens followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT). In recent years, a targeted drug (immunoconjugate brentuximab vedotin) or immune checkpoints inhibitors (CPI) have been actively introduced into the first and second line of therapy, which has reduced toxicity and improved the effectiveness of therapy. In patients at high risk of relapse, maintenance therapy with brentuximab vedotin is performed. Relapses after autoHSCT may

benefit from immunotherapy: CPI or alloHSCT. It should be remembered that CPI should be used with caution, as they can cause autoimmune complications, and after alloHSCT, induce a graft-versus-host reaction. Thus, there is currently a large arsenal of chemotherapeutic, targeted and immune options for the treatment of HL. This lymphoma has become curable for most patients.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, brentuximab vedotin, immunotherapy, maintenance therapy

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, относящееся к лимфомам В-клеточного происхождения.

В Северной Америке и Европе заболевает около 20 000 человек в год, в России 1 250-1 300 человек в год. Заболеваемость составляет 2,2 – 2,7 случаев на 100 000 населения. В отличие от некоторых других лимфом, уровень заболеваемости ЛХ в последние годы остается стабильным. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины в соотношении 1,4:1. Заболевание в основном поражает молодых пациентов в возрасте от 20 до 30 лет. Второй пик приходится на 50-60 лет. Дети до 5 лет ЛХ практически не болеют. Только 5 % случаев от всех заболевших младше 15 лет. У людей старше 75 лет заболевание также встречается редко: не более 5% от всех случаев.

**Этиология и патогенез.** Несмотря на то, что ЛХ была описана почти 200 лет назад, причина ее возникновения остается не вполне ясной. Нет взаимосвязи с радиоактивным облучением, контактом с какими-либо химическими агентами, инсектицидами, ядами и т.д., а также с профессиональными вредностями. Считается, что одним из факторов, способствующих возникновению заболевания, может быть вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ). ЭБВ — это лимфотропный герпесвирус. Около 90% населения являются носителями ЭБВ. В развивающихся странах инфицирование происходит в раннем детстве, а в экономически развитых странах встреча с вирусом чаще происходит в подростковом возрасте. Относительный риск заболеть ЭБВ-положительной ЛХ повышен в 3 раза после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Антитела к вирусному капсидному антигену имеют больший титр у пациентов с ЛХ по сравнению со здоровыми людьми. Интересно, что повышенный уровень антител наблюдается за несколько лет до возникновения опухоли. Приблизительно в 50% случаев в лимфомных клетках

удается обнаружить вирусную РНК (EBER). Следует отметить, что подавляющее количество случаев ЛХ у детей младше 10 лет и у пожилых людей старше 70 лет ассоциируются с ЭБВ, хотя инфекционным мононуклеозом чаще болеют подростки. Тем не менее, в половине случаев ЛХ признаков ЭБВ в лимфомных клетках нет, поэтому ЭБВ, хотя и имеет весомое значение в этиологии и патогенезе ЛХ, но не является универсальной причиной. Имеется генетическая наследственная предрасположенность к ЛХ. Вероятность развития ЛХ у второго однояйцевого близнеца в 100 раз выше, чем у разнояйцевых. Родственники больных ЛХ первого порядка (родители, дети, сиблинги) заболевают ЛХ в 5 раз чаще, чем в популяции. Вероятно, имеется связь между иммуносупрессивными состояниями и развитием ЛХ. ВИЧ пациенты болеют ЛХ существенно чаще, чем иммунокомпетентные люди. Хотя ЛХ не является СПИД-индикаторным заболеванием.

Первое возможное упоминание лимфомы Ходжкина принадлежит выдающемуся итальянскому биологу и врачу Марчелло Мальпиги. В 1666 году он опубликовал труд “De vescerum structura”, с описанием результатов вскрытия 18-ти летней девушки с диссеминированным увеличением лимфоузлов и очаговым поражением селезенки. Через полтора столетия к заболеванию вновь было привлечено внимание, на этот раз английским врачом и общественным деятелем Томасом Ходжкиным. В работе “On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen” в 1832 году [1] он сообщил о 7 случаях пациентов, погибших от заболевания, проявлявшегося увеличением лимфоузлов и селезенки, кахексией и лихорадкой, но представить свою работу на заседании Лондонского Королевского хирургического общества он не мог, так как на тот момент не являлся членом этого общества. По этой причине доклад был представлен секретарем общества, доктором Робертом Ли (рисунок 1).



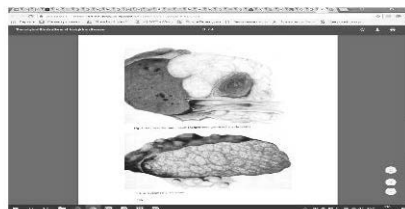
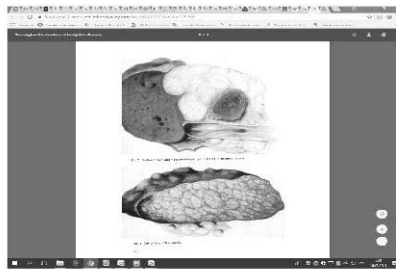
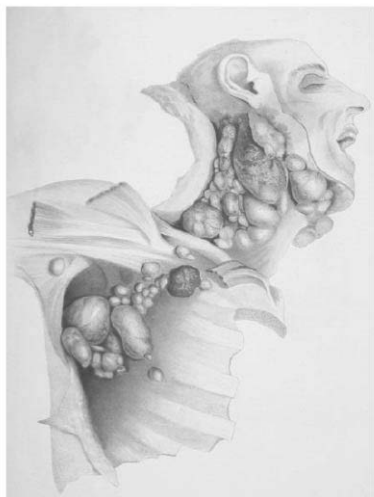


Рисунок 1. Оригинальные иллюстрации, сделанные другом Томаса Ходжкина Робертом Карсвеллом и представленные во время доклада на заседании Лондонского Королевского хирургического общества [2].

Поскольку метод микроскопии на тот момент лишь зарождался, Томас Ходжкин мог ориентироваться лишь на макроскопическую структуру и клиническую картину. Позже было проведено

гистологическое (1926 год) и иммуногистохимическое (1999 г.) исследование созданных им препаратов, и диагноз был подтвержден в 3-х из 7 случаев.

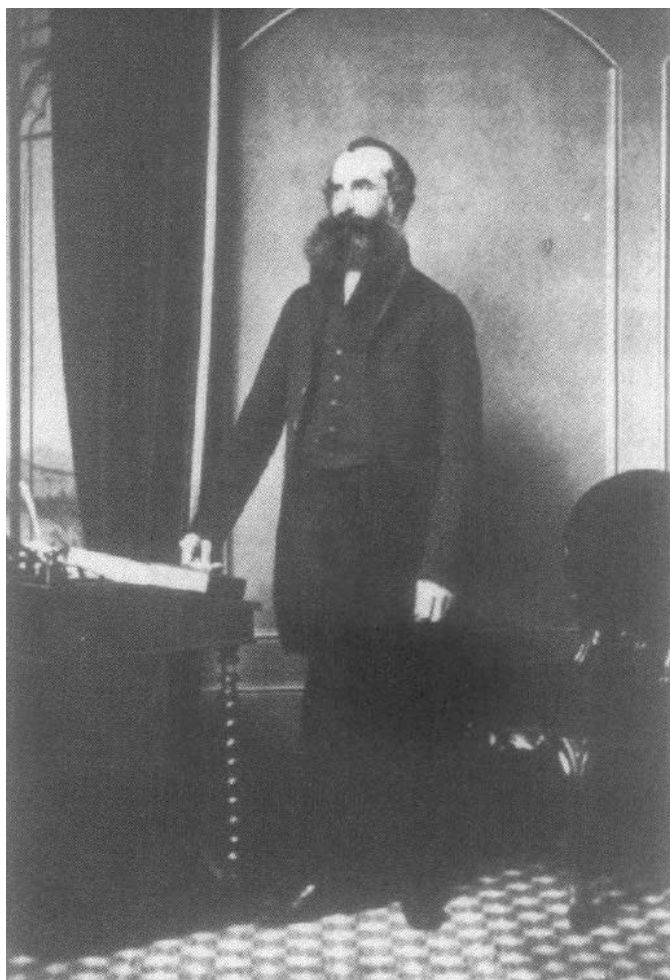


Рисунок 2. Томас Ходжкин

Томас Ходжкин (рисунок 2) родился в семье квакеров в городе Пентонвилл в 1798 году. Поскольку он относился к христианской общине квакеров, поступление в Оксфорд или Кембридж было для него запрещено, и он получил медицинское образование в Университете Эдинбурга. Ходжкин стажировался в Париже в госпитале Неккер у Рене Лаэннека и был одним из первых врачей, внедривших метод аускультации в клиническую практику в Великобритании. В 1827 году он занял позицию куратора музея, то есть, был руководителем морга, ведущим научную работу. Там он создал большую коллекцию гистологических препаратов, многие из которых используются и по сей день. Однако его карьере в госпитале наступил конец в результате конфликта с администрацией и Ходжкин полностью посвятил свою жизнь социальной активности. Спектр его интересов включал борьбу за права малых народов, таких как канадские индейцы, угнетаемых торговыми агентами компании Гудзонова залива. Он был активным членом американского колонизационного общества, активность которого привела к образованию государства Либерия. Когда устанавливались дипломатические отношения между Либерией и Великобританией, именно Томас Ходжкин был послом Либерии. Он был почетным секретарем королевского географического общества. Активно выступал с агитацией о профилактике заболеваний, давал рекомендации путешественникам относительно подготовки к путешествию. Т. Ходжкин умер от холеры, путешествуя по Святой Земле, и похоронен в Яффе (Израиль).



В 1865 году Wilks привел 15 случаев похожего заболевания и предложил назвать его болезнью Ходжкина. В 1890 году русский врач С.Е. Березовский в журнале «Русская медицина» опубликовал работу «К вопросу о строении и клиническом течении Lymphadenoma malignae» [3]. В этой работе автор описал 6 случаев заболевания, характерной особенностью которых было увеличение лимфоузлов со своеобразным гистологическим строением. При микроскопии гистологических срезов он нашел клеточный полиморфизм с наличием больших клеток с несколькими ядрами. Исследуя препарат лимфомы Ходжкина, Березовский писал: «Мы имеем здесь дело с особым патологическим процессом, который нельзя отнести ни к рубрике воспалительных образований, ни к рубрике известных новообразований лимфатических желез, но представляющих совершенно особенный тип по своей микроскопической характеристике».

Семью годами позже венские врачи Paltauf (1897) и Sternberg (1898) также описали крупные многоядерные клетки в материале пациентов с увеличенными

лимфоузлами. В 1902 году Dorothy Reed провела еще более тщательный анализ гистологической картины этого заболевания. Таким образом, три патолога: С.Е. Березовский в России (1890), К. Штернберг в Австрии (1898) и Д. Рид в США (1902) независимо друг от друга выявили опухолевый субстрат ЛХ: многоядерные гигантские клетки неправильной формы с крупными ядрами и центрально расположенными ядрышками. Поэтому в отечественной литературе их принято называть клетками Березовского-Рид-Штернберга (БРШ), в зарубежной литературе – клетками Рид – Штернберга. В 1904 году на съезде патологов в Вене заболевание названо лимфогранулематозом. Это название было распространено в России до 2000 года. В настоящее время заболевание принято называть лимфомой Ходжкина.

Морфологическим субстратом ЛХ являются крупные опухолевые клетки: многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) и одноядерные клетки Ходжкина, также встречаются лакунарные клетки и мумифицированные клетки (рисунок 3).

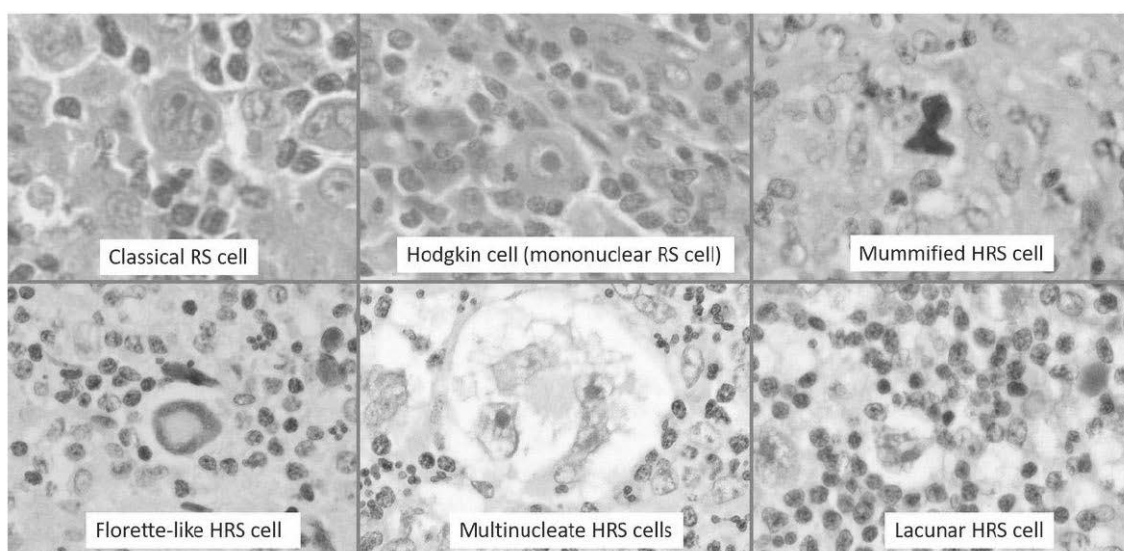


Рисунок 3. Опухолевые клетки, встречающиеся при ЛХ.

<https://www.grepmed.com/images/4056/hodgkins-lymphoma-cell-reedsternberg-clinical>.

Несмотря на то, что морфологическая картина ЛХ была описана более 120 лет назад, ее принадлежность к В-клеточным опухолям была доказана только в 1995 году Hummel и соавторами. Посредством микродиссекции образцов опухолевой ткани пациентов с ЛХ и выделения единичных CD30+ клеток БРШ с последующим молекулярным анализом, доказывающим реаранжировку генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, было продемонстрировано, что субстратом лимфомы Ходжкина являются трансформированные В-клетки герминового центра. Причиной этого являются уникальный фенотип и биологические свойства клеток БРШ – почти полная потеря классических В-клеточных поверхностных маркеров (CD19, CD20, CD79a) и транскрипционных факторов (Oct-2, BOB.1, PU.1), а также aberrantная

экспрессия антигенов, обычно ассоциированных с Т-клетками, миелоидными клетками или дендритными клетками. Несмотря на В-клеточное происхождение, опухолевые клетки лимфомы Ходжкина не могут вырабатывать нормальные антитела, что вероятно обусловлено их неспособностью производить факторы транскрипции, необходимые для активации промотора иммуноглобулинов. В-клетки, неспособные продуцировать антитела, должны подвергаться апоптозу, но клетки БРШ ускользают от самоуничтожения. Объяснением тому может быть постоянная активация антиапоптотического ядерного фактора транскрипции NFκB в этих клетках.

ЛХ имеет своеобразное гистологическое и клеточное строение. Злокачественные клетки происходят из В-клеток герминового центра, в структуре

опухоли на их долю приходится не более 2%. Вся остальная масса опухоли представлена доброкачественным микроокружением, состоящим преимущественно из иммунных клеток: Т-лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, моноцитов и плазматических клеток. Часто встречается также фиброзная ткань разной степени выраженности.

В современной классификации ВОЗ 2022 года (5-я редакция), также как в предыдущих редакциях, выделяют классический вариант ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ представлена 4 морфологическими вариантами:

- Нодулярный склероз ЛХ (градация 1 и 2)
- Смешанно-клеточный вариант ЛХ
- Лимфоидное истощение ЛХ
- Классическая ЛХ с большим количеством лимфоцитов

Однако в связи с применением современных методов лечения прогностическое значение морфологических вариантов утеряно.

Классическая ЛХ с нодулярным склерозом является наиболее распространенным подтипом и составляет около 60%-70% случаев. Морфологической особенностью данного варианта является образование фиброзных тяжей и формирование нодулярных структур в составе опухолевого инфильтрата (таблица 1). Диагностические БРШ клетки при данном варианте заболевания, часто имеют форму лакунарных клеток [Криволапов, 2007].

На смешанно-клеточный вариант ЛХ приходится 20–25% случаев. Лимфоидная ткань в лимфатическом узле при данном варианте частично или полностью замещена рассеянным инфильтратом, включающим клетки БРШ среди лимфоцитов, плаз-

матических клеток, макрофагов, фибробластов и гранулоцитов.

Классическая ЛХ, богатая лимфоцитами, составляет до 5% случаев. При данном варианте опухолевый инфильтрат состоит преимущественно из мелких лимфоцитов, гистиоциты и гранулоциты очень редки или отсутствуют.

Вариант с лимфоидным истощением встречается редко, менее 1% случаев. При данном подтипе количество клеточных элементов микроокружения, составляющих опухолевый инфильтрат, резко снижено. Данный вариант наиболее характерен для ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для классических вариантов ЛХ характерен иммунофенотип: CD30+, CD15+, слабая ядерная экспрессия PAX5, MUM.1+, CD45-, CD20-/+(CD20+ около 20–40% случаев). Клетки БРШ утратили большинство В-клеточных маркеров и, в отличие от других В-клеточных лимфом, на них не экспрессируются CD19, CD79a. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует дополнительного иммуногистохимического исследования.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), хотя и остается в рамках ЛХ в 5-й редакции классификации ВОЗ, однако представляет собой самостоятельный вариант В-клеточной опухоли, которую можно было бы назвать «нодулярная В-клеточная лимфома с лимфоидным преобладанием». В отличие от клЛХ, 100% опухолевых клеток экспрессируют В-клеточные антигены CD20 и не экспрессируют CD15 и CD30. Важным аспектом НЛХЛП является определение различных типов роста, которые могут напоминать В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и гистиоцитами (THRLBCL).

Таблица 1

### Иммуноморфологические типы роста нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием [4]

Тип роста	описание
Тип А	Классический В-клеточный нодулярный
Тип В	серпигинозный
Тип С	Вариант с большим количеством экстранодальных В-клеток
Тип D	Нодулярный, богатый Т-клетками
Тип Е	Диффузный, напоминающий THRLBCL/DLBCL
Тип F	Диффузный, «побитый молью» богатый В-клетками

Примечание. THRLBCL – В-крупноклеточная лимфома богатая Т-клетками и гистиоцитами; DLBCL – диффузная В-крупноклеточная лимфома

Эти типы встречаются среди всех возрастных групп. В некоторых ретроспективных анализах показано, что варианты С, D, и Е ассоциируются с более агрессивным клиническим течением и могут отражать прогрессирование лимфомы.

Для выживания клеткам БРШ необходимо тесное взаимодействие с микроокружением, формированию которого способствуют сами опухолевые клетки (рисунок 4). Клеточный состав и функциональные свойства опухолевого микроокружения являются следствиями комплексного взаимодействия между опухолевыми клетками и иммунными клетками,

опосредованного сетью цитокинов и контактных молекул. Другие факторы, влияющие на структуру микроокружения, включают в себя иммунный статус пациента, возраст и особенности полиморфизмов генов, связанных с реализацией иммунного ответа. Несмотря на избыток иммунных клеток в опухолевом микроокружении клЛХ, эффективного иммунного ответа в отношении злокачественных клеток БРШ не происходит. Это связано с экспрессией лигандов рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности опухолевых клеток. Функцией рецептора PD-1, который представлен на поверхности

Т лимфоцитов и других иммунных клеток является ограничением активации иммунной системы. При взаимодействии клеток БРШ, отличающихся высоким

уровнем лигандов PD-1 с Т-клетками, происходит активация PD-1 и каскада внутриклеточных сигналов, вызывающих анергию и апоптоз.

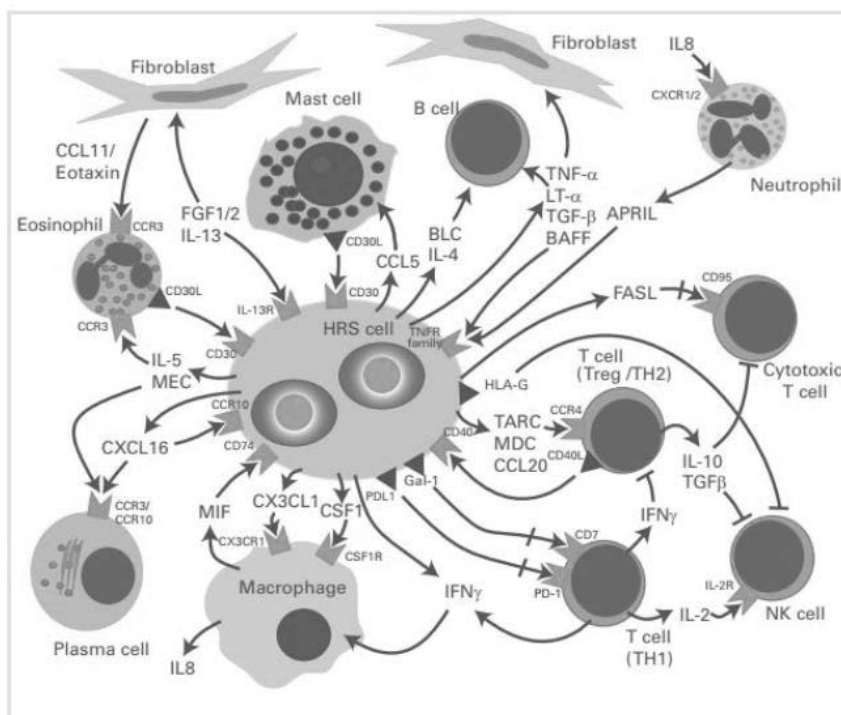


Рисунок 4. Опухолевое микроокружение при ЛХ [5].

Следствием этих событий становится подавление активации и пролиферации Т клеток, а также изменение спектра синтезируемых цитокинов, что является одним из важных факторов обеспечения иммуносупрессивного окружения при лимфоме Ходжкина. Помимо опухолевых клеток, лиганды PD-1 активно экспрессируются опухоль-ассоциированными макрофагами, вносящими дополнительный вклад в ограничение нормального противоопухолевого ответа. Блокирование PD-1 лежит в основе применения иммунотерапии ЛХ.

**Стадирование.** Для стадирования ЛХ принято использовать шкалу Анн-Арбор по названию города в США, где она была принята, в модификации Cotswolds (город в Великобритании) [6]. Система стадирования основана на вовлечении в опухолевый процесс определенных лимфоузлов. Стадии заболевания отражают распространенность злока-

чественного процесса в организме. Выделяют 4 стадии заболевания (рисунок 5): I стадия – увеличение лимфатических узлов одного региона или один экстранодулярный очаг; II стадия – увеличение лимфоузлов двух и более регионов по одну сторону от диафрагмы или локализованное экстранодальное поражение по контакту с пораженным лимфатическим лимфоузлом по одну сторону от диафрагмы; III стадия – увеличение лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы, может присутствовать локализованное экстранодальное поражение по контакту с пораженным лимфоузлом; IV стадия – поражение паренхиматозных органов (не по контакту), в том числе костного мозга. Инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга, печени, плевры, ЦНС всегда свидетельствует о IV стадии заболевания. Селезенка является лимфоидным органом и приравнивается к лимфоузелу.



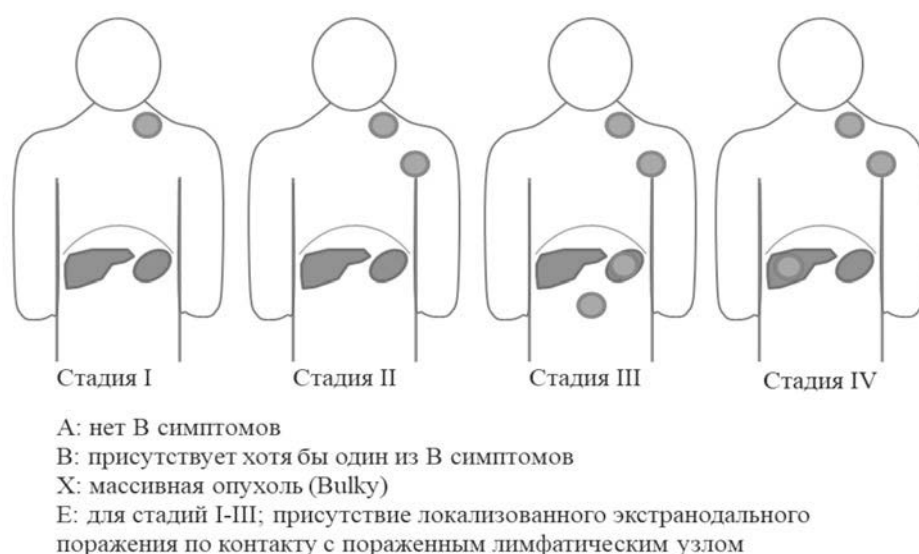


Рисунок 5. Принцип стадирования лимфом в соответствии с классификацией Ann Arbor в модификации Cotswolds [6].

Кроме стадии необходимо определить наличие общих В-симптомов.

К В-симптомам относятся:

1. Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков инфекции
2. Ночные профузные поты
3. Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

До начала терапии следует провести визуализацию опухолевых очагов методом КТ с внутривенным контрастированием четырех зон: шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза. В КТ описании должны быть указаны размеры пораженных лимфоузлов в 2-х перпендикулярных измерениях. В последнее время у больных ЛХ считается обязательным выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ: ПЭТ/КТ, отображающей функциональное состояние опухоли за счет количественного измерения ее метаболической активности. По сравнению со здоровой, опухолевая ткань способна более активно захватывать радиофармпрепарат 18F-фтордезоксиглюкозу. Метод позволяет более точно, чем КТ определить стадию заболевания. Кроме того, исходные значения метаболической активности необходимы для дальнейшей стратегии ПЭТ-адаптированной терапии. Накопление радиофармпрепарата в патологических очагах оценивают по 5-ти бальной шкале Deauville (по названию города во Франции, в котором проходила конференция). Шкала основана на сравнении интенсивности накопления препарата в опухолевой массе по сравнению с фоновым накоплением его в печени и средостении. Оценка и присвоение баллов производятся следующим образом:

1 балл - накопления препарата в опухолевой массе нет

2 балла - накопление препарата в опухолевой массе ниже, чем в средостении

3 балла - накопление препарата в опухолевой массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени (правой доле)

4 балла - накопление препарата в опухолевой массе умеренно выше, чем в правой доле печени

5 баллов - накопление препарата в опухолевой массе значительно выше, чем в печени, либо определяется появление новых патологических очагов.

Особую сложность представляет оценка вовлечения в патологический процесс костного мозга. Раньше, до внедрения в клиническую практику ПЭТ/КТ, поражение костного мозга доказывали морфологически по данным гистологического исследования трепан-биопсии. В настоящее время считается достаточным данных ПЭТ/КТ. При локальных стадиях вовлечение костного мозга происходит очень редко. При распространенных стадиях наличие очагового распределения повышенной метаболической активности свидетельствует о поражении костного мозга. При диффузном повышении метаболической активности при ПЭТ/КТ необходимо подтверждать поражение костного мозга данными биопсии, так как при распространенных стадиях очень часто имеет место реактивное изменение костного мозга. При ПЭТ-адаптированной терапии ПЭТ/КТ следует выполнять до начала терапии, после 2-го цикла терапии и после окончания 1-й линии терапии. Иногда при трактовке данных ПЭТ/КТ возникают серьезные сложности. Чаще всего это происходит при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек. Иммунные клетки способны инфильтрировать опухолевые очаги. В результате может наблюдаться рентгенологическое увеличение лимфоузлов. Это явление называется псевдопрогрессирование. Его отличительной чертой является улучшение общего



субъективного, а иногда и объективного состояния пациента, несмотря на «ухудшение» рентгенологической картины. Кроме того, иммунные клетки активно захватывают <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозу, что может выражаться во временном увеличении метаболической активности пораженных лимфоузлов. Ложное увеличение размеров очагов и повышение их метаболической активности может привести к неправильной интерпретации результатов терапии, если использовать классические критерии ответа Лугано. Чтобы избежать этого, в 2016 году была предложена новая система оценки ответа LYRIC [7], включающая понятие неопределенного ответа (НО), что дает возможность в определенных обстоятельствах избежать констатации прогрессирования заболевания и продолжить лечение ингибиторами ИКТ.

Выделяют следующие типы НО:

Тип 1. Увеличение суммы произведений диаметров более, чем на 50% в первые 12 недель терапии.

Тип 2. Увеличение суммы произведений диаметров менее, чем на 50%, но: а) с новыми очагами, б) или

более, чем на 50% увеличение произведения перпендикулярных диаметров одного очага или нескольких очагов.

Тип 3. Увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессирования.

В случае возникновения НО следует выполнить контрольное исследование через 3 месяца. НО может трансформироваться в прогрессирование заболевания или полный/частичный ответ. По нашим данным из 90 пациентов, получавших терапию ИКТ, НО имел место у 22 пациентов. В дальнейшем у 21% НО перешел в объективный ответ (полный или частичный).

**Факторы риска.** Уникальность ЛХ состоит в высокой химиочувствительности. 70% пациентов могут быть вылечены. Прогноз заболевания и выбор терапии первой линии зависит не только от стадии заболевания, но и от факторов риска (таблица 2). Существует несколько шкал определения риска для ЛХ. В таблице 2 приведены наиболее часто используемые шкалы.

Таблица 2

Наиболее часто используемые шкалы определения риска для ЛХ

Прогностическая группа	EORTC (трактовка понятия)	GHSG (трактовка понятия)
Благоприятная	Благоприятная — favorable CS* I и II стадии без факторов риска	Ранняя — early CS I и II стадии без факторов риска
Промежуточная	Неблагоприятная — unfavorable CS I–II стадии с факторами риска A, B, C, D	Промежуточная — intermediate CS I — IIA стадии с факторами риска A, B, C, D и IIB стадия с факторами риска B, C
Неблагоприятная	Распространенная — advanced III и IV стадии	Неблагоприятная — unfavorable CS IIB стадия с факторами риска A, D, а также III и IV стадии
Факторы риска	A. Массивное поражение средостения — МТИ > 0,35 B. Поражение лимфатических узлов > 4 областей (area) C. СОЭ > 50 при стадии A и СОЭ > 30 при стадии B D. Возраст > 50 лет	A. Массивное поражение средостения — МТИ > 0,35 B. Поражение лимфатических узлов > 3 областей (area) C. СОЭ > 50 при стадии A и СОЭ > 30 при стадии B D. Экстранодальное поражение (стадия E)

Для распространенных стадий к факторам неблагоприятного прогноза относятся следующие критерии (Международный прогностический индекс):

- Альбумин <40 г/л
- Гемоглобин <105 г/л
- Мужской пол
- Возраст ≥45 лет
- Стадия IV
- Лейкоцитоз ≥15 × 10<sup>9</sup>/л
- Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <0,6 × 10<sup>9</sup>/л

**Клинические проявления.** Обычно больные обращаются к врачу с жалобами на стойкое увеличение шейных или надключичных лимфоузлов. Нередко от первых признаков заболевания до обращения к врачу проходит несколько месяцев или даже год. В отдельных случаях заболевание прогрессирует быстро. Иногда увеличение лимфоузлов средостения выявляют «случайно» на флюорографическом обследовании при диспансеризации. Приблизительно у 30% паци-

ентов в дебюте заболевания могут присутствовать симптомы интоксикации: потеря веса, профузная ночная потливость, лихорадка. Часто больных беспокоит кожный зуд, который может появляться задолго до постановки диагноза лимфомы. Кожный зуд не относится к плохим прогностическим факторам и к общим В-симптомам. Чаще всего при ЛХ поражаются шейные, над- и подключичные лимфоузлы, аксиллярные лимфоузлы и лимфоузлы средостения. Последние могут достигать больших размеров до 10-20 см в наибольшем измерении. Такие лимфоузлы обозначают термином bulky. Большие образования в средостении могут быть причиной синдрома сдавления верхней полой вены. Иногда у пациентов прослеживается более выраженное поражение лимфоузлов какой-либо одной половины тела: правой или левой. При I-II стадиях заболевания чаще вовлекаются лимфоузлы выше диафрагмы. При IV стадии заболевания в патологический процесс часто вовлекаются плевра (может быть плеврит), легкие, кости. Реже печень, мягкие ткани и

другие органы. Костный мозг поражается редко. ЛХ практически никогда не поражает ЦНС: в литературе описаны лишь единичные наблюдения. Очень редко в процесс вовлекается кожа над увеличенным лимфоузлом. В анализе крови часто увеличивается СОЭ. При распространенных стадиях может быть анемия, лейкоцитоз, увеличение нейтрофилов, лимфопения, иногда – эозинофилия. Часто увеличивается лактатдегидрогеназа.

**Диагноз.** Диагноз ЛХ ставят на основании морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала (лимфоузла или очага). Не следует выполнять пункционную или тонкоигольную биопсию ввиду их неинформативности. Обязательно должна выполняться эксцизионная биопсия. Сложности при постановке диагноза появляются в случае отсутствия увеличения периферических лимфоузлов, удобных для биопсии с последующим гистологическим исследованием. Если увеличены только лимфоузлы средостения или парааортальные лимфоузлы, дебют заболевания можно пропустить. В таких ситуациях больной может обратиться с неспецифическими жалобами на общую утомляемость, повышение температуры, похудание, боли в грудной клетке, тахикардию и т.д. При подозрении на лимфому у пациента должен быть тщательно собран анамнез, проведен осмотр с пальпацией всех доступных лимфоузлов, печени и селезенки, выполнен клинический и биохимический анализ крови, КТ и ПЭТ/КТ. Последняя является обязательным методом исследования, так как на полученных данных строится терапевтическая тактика. Выполняется биопсия измененного лимфоузла с гистологическим и обязательным иммуногистохимическим исследованием.

Биопсия костного мозга выполняется, если установлена распространенная стадия заболевания и не выполнено ПЭТ-исследование.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференцировать ЛХ необходимо практически от всех состояний, сопровождающихся лимфоаденопатией. При небольшом увеличении лимфоузлов (1-3 см в диаметре) в первую очередь исключают наиболее часто встречающиеся причины лимфоаденопатий – бактериальные и вирусные инфекции. Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс ответ необходимо искать с помощью морфологического и иммуногистохимического исследования. Среди онкологических заболеваний дифференциальный диагноз проводят с другими лимфомами, прежде всего с медиастиальной лимфомой, лимфомой «серой зоны», диффузной В-крупноклеточной лимфомой и другими. Следует также помнить о возможности метастатического поражения лимфоузлов при солидных опухолях.

**Определение ответа на лечение** проводится по классификации Лугано, принятой в 2014 году. Классификация предусматривает возможность оценки ответа посредством КТ и ПЭТ/КТ. Если лечение проводится

ингибиторами ИКТ, то оценку терапии можно проводить по критериям LYRIC, о чем было сказано выше.

### Оценка с помощью КТ

**Полная ремиссия (ПР).** 1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения. 2. Размеры лимфатических узлов: а.  $\leq 1,5$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см; б.  $\leq 1,0$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см. 3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются. 4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически. Для ЛХ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев или констатируется дальнейшее улучшение.

**Частичная ремиссия (ЧР).** 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастиальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

**Стабилизация.** Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

**Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации).** 1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения. 2. Увеличение как

минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

**Оценка лечения с помощью ПЭТ/КТ.** У пациентов с лимфомой Ходжкина желателно выполнить ПЭТ/КТ до начала лечения, затем после 2-го цикла лечения и после окончания лечения. В периоде наблюдения достаточно выполнять КТ. Для измерения метаболической активности используется шкала Deauville.

**Полный метаболический ответ/Полный ответ:** баллы 1, 2 или 3 вместе с отсутствием FDG-активного поражения(-й) костного мозга интерпретируются как полный метаболический ответ, независимо от размера опухоли по данным КТ.

**Частичный метаболический ответ/Частичный ответ:** баллы 4 или 5 при условии, если поглощение FDG уменьшается по сравнению с предыдущим исследованием и отсутствует увеличение в размерах опухоли по данным КТ.

**Стабилизация заболевания:** баллы 4 или 5. Метаболическая активность не изменена или изменена незначительно по отношению к базовому исследованию.

**Прогрессирование заболевания:** баллы 4 или 5. Повышение метаболической активности по сравнению с предыдущим или базовым исследованием и/или появлением нового FDG-активного поражения.

**Лечение.** Лечение первой линии. Терапия больных ЛХ, так же, как и всех других онкологических заболеваний, должна проводиться только в специализированных отделениях, имеющих опыт лечения больных цитостатическими препаратами. В зависимости от выбора терапевтической тактики, все больные могут быть разделены на 3 основные группы:

- Ранняя стадия с хорошим прогнозом: стадии I-II A и B без факторов риска.
- Ранняя стадия с промежуточным прогнозом: стадии I-II A и B с факторами риска.
- Распространенная стадия: стадии III +IV.

При выборе терапии необходимо соблюдать баланс между эффективностью, интенсивностью и токсичностью, чтобы в дальнейшем избежать проблем, связан-

ных с поздними осложнениями, которые иногда могут быть причиной смерти. Поэтому необходимо тщательно следить за поздними побочными эффектами, связанными с лечением.

В качестве первой линии терапии ранних стадий с хорошим прогнозом в мире используют режим ABVD (доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup>, блеомицин 5-10 мг/м<sup>2</sup>, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> и дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>, все препараты вводятся в первый и 15-ый день, циклы повторяются каждые 28 дней, всего 6 циклов).

Для лечения пациентов имеющих раннюю стадию с промежуточным прогнозом или распространенные стадии ЛХ применяют режим ABVD (преимущественно в США и на юге Европе) или режим BEACOPP в усиленной модификации (в Германии, России и некоторых других странах): (блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 1, этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-3, доксорубин 35 мг/м<sup>2</sup> в день 1, циклофосамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, винкристин 1.4 мг/м<sup>2</sup> в день 8, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 7-й день, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 14-й день). Недостатком обоих режимов является наличие препарата блеомицин, обладающего выраженной токсичностью со стороны легких. Для уменьшения токсичности при сохраненной эффективности разработан новый режим лечения для первой линии: AVD+брентуксимаб ведотин (BV-AVD) (1,2 мг/кг). Брентуксимаб ведотин (БВ) является таргетным препаратом. Он представляет собой иммуноконъюгат антиCD30 моноклонального антитела и мощного цитостатического агента монометилауристатина Е, являющегося ингибитором микротрубочек и препятствующего расхождению веретена во время митоза. Ауристатин Е впервые был обнаружен в моллюске, называемом морской заяц. В чистом виде его нельзя использовать из-за токсичности. По своей силе он превосходит винбластин в 200 раз. Но в составе иммуноконъюгата препарат действует избирательно на опухолевые CD30-позитивные клетки и в целом мало токсичен для организма человека (рисунок 6). Тем не менее, он может вызывать осложнения в виде периферической нейропатии.

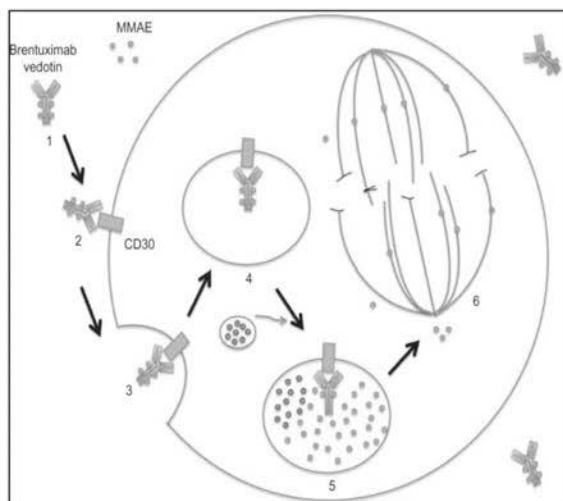


Рисунок 6. Механизм действия брентуксимаба ведотина [8].

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Преимущество режима BV-AVD продемонстрировано в рандомизированном многоцентровом исследовании ECHELON-1, в котором ранее не леченые

664 пациента получили A+AVD, а 670 пациентов были рандомизированы в группу ABVD. Результаты представлены на рисунке 7.

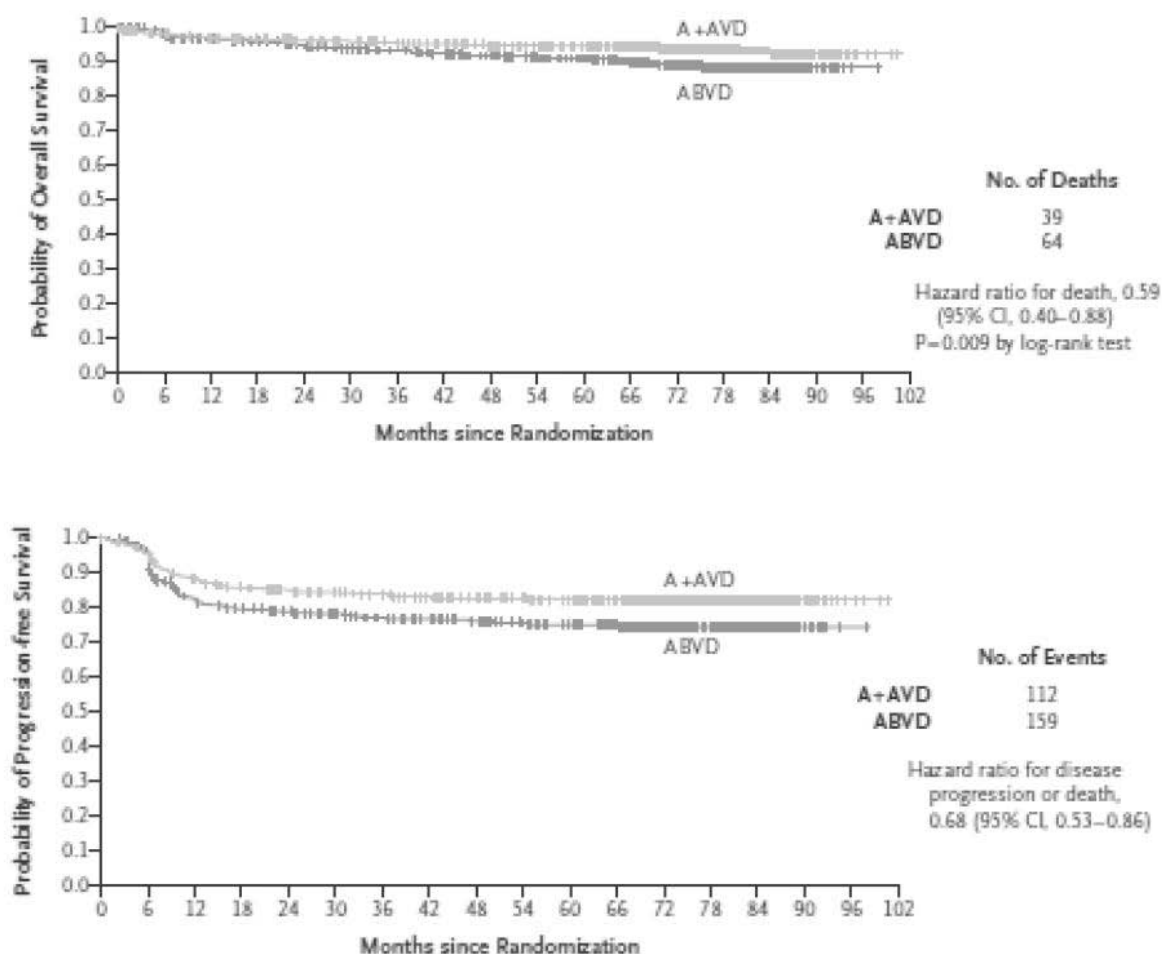


Рисунок 7. Общая и беспрогрессивная 5-ти летняя выживаемость пациентов с ЛХ в исследовании ECHELON-1 [9].

Медиана периода наблюдения в этом исследовании составила 73 месяца. Уровень 6-ти летней общей выживаемости (ОВ) был 93,9% в группе A+AVD и 89,4% в группе ABVD, а беспрогрессивной выживаемости – 82,3% и 74,5%, соответственно. БВ-содержащий режим в целом хорошо переносился, однако следует отметить большее количество фебрильных нейтропений, что потребовало профилактического применения колониестимулирующего фактора. Периферическая нейтропения различной степени тяжести

наблюдалась в группе с БВ, однако у 85% она полностью разрешилась. Кроме улучшения выживаемости в экспериментальной группе, хочется отметить меньшее количество вторых опухолей (23 vs 32), смертей от любых причин (5,9% vs 9,7%), потребности в следующей линии терапии (20,4% vs 23,8%).

Германская группа по изучению лимфом с целью уменьшения токсичности модифицировала режим BEACOPP. Сравнение режимов BEACOPP и BrECADD приведено в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение режимов BEACOPP и BrECADD

Препарат	День введения	BEACOPP доза (мг/м <sup>2</sup> )	BrECADD Доза (мг/м <sup>2</sup> )	Потенциальное уменьшение токсичности
Блеомицин	8	10	-	Легкие
Этопозид	1-3	200	150	Гематологическая, частота трансфузий
Доксорубицин	1	35	40	
Циклофосфамид	1	1250	1250	



Винкристин	8	1.4	-	нейротоксичность
Брентуксимаб ведотин	1	-	1.8 мг/кг	
Прокарбазин	1-7	100	-	Фертильность, вторичные ОМЛ, МДС
Преднизолон	1-14	40	-	Вес, кости, инфекции
Дакарбазин	2-3	-	250	
Дексаметазон	1-4	-	40	

Согласно данным, доложенным на ASH 2022 года, режим ВеЕСАDД ассоциировался с существенно меньшей острой токсичностью, с меньшей потребностью в трансфузии компонентов крови, более редким развитием нейропатии и сохранением нормального уровня половых гормонов. Эффективность двух модификаций не различалась и оставалась очень высокой.

В России для лечения распространенных стадий ЛХ зарегистрированы режимы АВVD, ВV-АVD, ВЕАСОРР эскалированный и ВЕАСОРР-14. Последний отличается от ВЕАСОРР повторением циклов каждые 2 недели. Важным достижением последних лет является внедрение риск-адаптированной и ПЭТ-адаптированной стратегии индукционной терапии. Существует два варианта такой терапии: эскалационный и деэскалационный. При выборе деэскалационного режима лечение распространенных стадий начинают с более сильного режима ВЕАСОРР эскалированный. При достижении ПЭТ-негативного статуса после 2-ого цикла цитостатическую нагрузку снижают путем уменьшения количества циклов терапии или замены более токсичного режима ВЕАСОРР на АВVD. Такой подход позволяет излечить приблизительно 85% больных с промежуточным прогнозом и от 67% до 85% боль-

ных с распространенными стадиями ХЛ. При выборе эскалационного подхода терапию начинают с менее токсичного режима АВVD. Если ПЭТ/КТ, выполненная после второго цикла лечения, демонстрирует отсутствие повышенной метаболической активности, то пациент продолжает получать лечение по схеме АВVD. Если же у пациента остаются ПЭТ-позитивные очаги, то переходят на более агрессивный режим ВЕАСОРР эскалированный. При выборе метода лечения необходимо учитывать возраст больного, а также наличие или отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. В лечении ранних стадий сохраняется актуальность лучевой терапии. У пациентов, которым проведена ЛТ на область ПЭТ-позитивных очагов, рецидивы встречаются реже. На рисунке 8 представлена 5-ти летняя беспрогрессивная выживаемость пациентов с ранними стадиями ЛХ, получивших и не получивших лучевую терапию в первой линии.

Следует помнить, что если во время лечения появляются признаки прогрессирования, то следует признать терапию первой линии неэффективной и переключиться на вторую линию терапии.

Во время терапии первой линии следует проводить оценку эффективности лечения после каждого четного цикла, желательно методом ПЭТ/КТ.

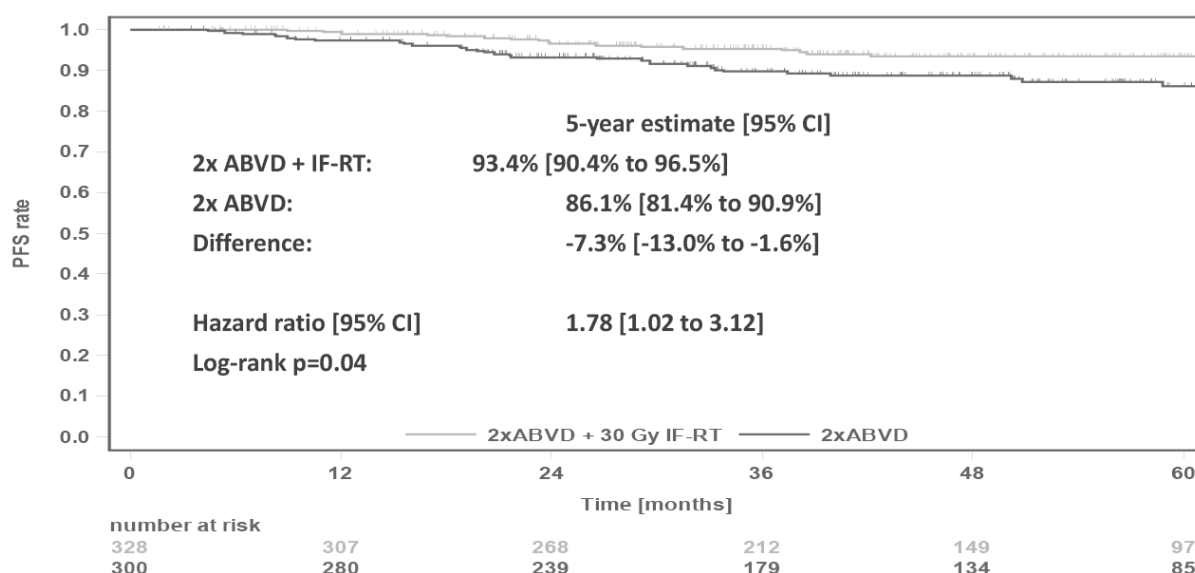


Рисунок 8. 5-ти летняя беспрогрессивная выживаемость пациентов с ранними стадиями ЛХ, получивших и не получивших лучевую терапию в первой линии. Исследование HD16 [10].

В последние годы опубликованы 3 работы по применению ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаба и пембролизумаба) в первой ли-

нии терапии. Во всех случаях пациенты относились к неблагоприятной группе, то есть имели распространенные стадии ЛХ или другие отягчающие прогноз

факторы. Дизайн исследований обычно включал фазу монотерапии ИКТ с последующей комбинированной терапией: ингибитор+AVD. Результаты очень обнадеживают и демонстрируют беспрецедентный уровень эффективности. Так, в исследовании Checkmate 205 когорте D, 51 больной получила 4 введения ниволумаба и 6 циклов ниволумаба+AVD, общий ответ составил 84%, а полные ремиссии – 67%, БПВ через 21 месяц наблюдения равнялась 83%. Ansell S. et al. [11] представили результаты последовательного назначения пембролизумаба и AVD у 30 больных. Все пациенты достигли полного ответа, который сохранялся спустя 2 года. Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина сравнила в рандомизированном исследовании последовательное и одновременное применение ниволумаба с химиотерапией AVD. Дополнительно была проведена консолидирующая лучевая терапия. Полный ответ достигнут у всех пациентов. Однолетняя беспрогрессивная выживаемость равнялась 100% при одновременном назначении препарата и 98% – при последовательном. ИКТ обладают специфическим спектром токсичности. Они могут вызывать иммуноопосредованные осложнения. Поэтому полученные данные необходимо проверить на большой когорте пациентов, а также внимательно оценить непосредственные и более отдаленные нежелательные явления. На настоящий момент ни в одной стра-

не применение ИКТ в первой линии терапии ЛХ не одобрено.

Лечение рефрактерных форм ЛХ и рецидивов. Несмотря на хорошие в целом результаты лечения ЛХ, у 30% больных встречаются рецидивы заболевания или выявляется резистентность к проводимой терапии. В таких случаях у пациентов молодого возраста без тяжелых сопутствующих заболеваний лечением выбора становится высокодозная полихимиотерапия под защитой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Впервые преимущество аутоТГСК было показано в 1993 году в Великобритании. Пациентам с неудачей первой линии терапии предлагали терапию «спасения» BEAM с последующей аутоТГСК или мини-BEAM, которая не требовала поддержки аутоТГСК. В каждой группе было набрано по 20 пациентов. Рандомизация проходила с большими сложностями, так как пациенты часто отзывали свое согласие, если попадали в группу без аутоТГСК. В итоге исследование закончилось преждевременно: вместо 66 пациентов было набрано только 40. Однако этого количества хватило, чтобы доказать большую эффективность высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. С этого времени аутоТГСК стала стандартом лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) ЛХ во всем мире. На рисунке 9 показана общая и бессобытийная выживаемость пациентов с р/р ЛХ в исследовании BNLI.

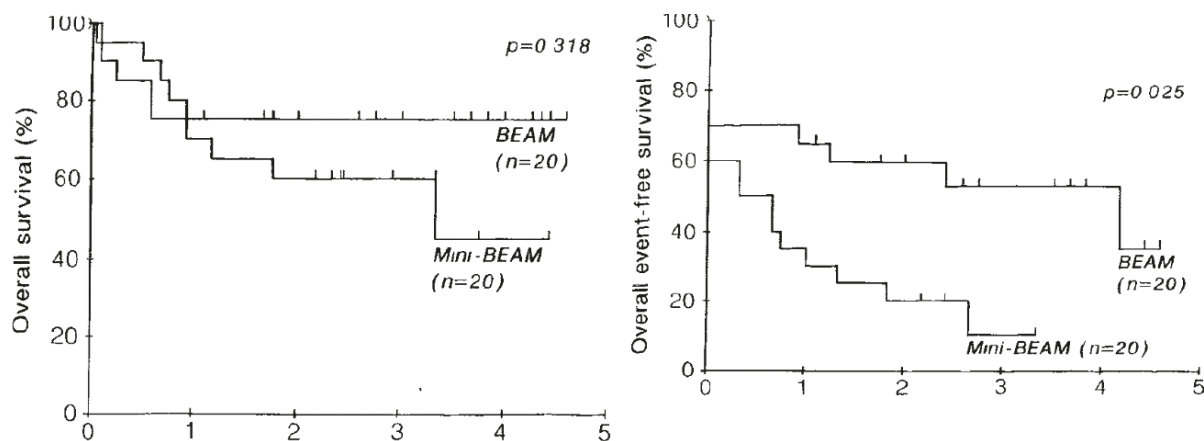


Рисунок 9. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с р/р ЛХ в исследовании BNLI [12].

Современные показания к ТГСК сформулированы EBMT (Европейская группа по трансплантации костного мозга и крови) и в последние годы не менялись, несмотря на появление новых эффективных препаратов для лечения ЛХ (таблица 4). По данным разных авторов аутоТГСК может привести к длительным ремиссиям более 5 лет у 40-60% больных.

В России получены аналогичные результаты. Птушкин В.В. и соавторы [13] провели большое ретроспективное исследование 184 пациентов с р/р ЛХ, получивших аутоТГСК в период с 1990 по 2003

годы в ведущих трансплантационных центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Минска и Киева. Все пациенты относились к группе высокого риска рецидива после ТГСК, так как имели либо первично рефрактерное течение (44,8%), либо ранний рецидив (27,2%), либо множественные рецидивы (26,6%). При медиане наблюдения 30 месяцев, 5-ти летняя общая выживаемость составила 60%, выживаемость свободная от неудачи терапии 41,5%. Трансплантационная смертность за период с 1990 года по 2003 год уменьшилась с 5,4% до 1,4%.

Таблица 4

Показания к аутоТГСК при лимфоме Ходжкина [14]

Лимфома Ходжкина	АллогеннаяТГСК			Аутологичная ТГСК
	Совместимый родственный донор (сиблинг)	Совместимый неродственный донор	Частично совместимый альтернативный донор: частично несовместимый неродственный, пуповинная кровь, гаплоидентичный	
1 ремиссия	обычно не рекомендовано (III)	обычно не рекомендовано (III)	обычно не рекомендовано (III)	обычно не рекомендовано (III)
Химиочувствительный рецидив без аутоТГСК	Метод в разработке (III)	Метод в разработке (III)	обычно не рекомендовано (III)	Стандарт (I)
Химиочувствительный рецидив после аутоТГСК	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Клиническая опция (III)
Рефрактерность	Метод в разработке (III)	Метод в разработке (III)	Метод в разработке (III)	Клиническая опция (III)

Обычно перед высокодозной полихимиотерапией с целью уменьшения опухолевой массы и определения чувствительности опухоли к цитостатикам проводят 1, 2 или 3 цикла циторедуктивной терапии, которые часто называют терапией «спасения». Режимы второй линии терапии содержат препараты платины, гемцитабин, бендамустин, цитарабин в различных дозах и сочетаниях. Типичными режимами являются: DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), VeGeV (бендамустин, гемцитабин, винорельбин) и

другие. Эти режимы высокотоксичны и проводить их можно только с учетом сопутствующих заболеваний и возраста пациента. В последние годы появилась тенденция к включению брентуксимаба ведотина во вторую линию терапии для уменьшения токсичности и увеличения эффективности. Кроме того, ряд авторов предлагает использовать ингибиторы ИКТ, обычно ниволумаб или пембролизумаб ввиду их большой эффективности. В таблице 5 приведены опубликованные режимы второй линии терапии.

Таблица 5

Режимы терапии «спасения»

	Автор год	Режим	Кол-во	Общий ответ	Полный ответ	Общая выживаемость	Беспрогрессивная выживаемость
ХТ-режимы	Santoro A., 2007	ICE	65	88	26	83% 43 мес	68% 43 мес
	Nikolaenko L, 2017	IGEV	91	81	54	70% 3 года	53% 3 года
	Santoro A., 2020	ESHAP	82	67	50	73% 5 лет	78% 5 лет
	Moskowitz C, 2001	BEDEV	59	83	73	78% 5 лет	59% 5 лет
BV-режимы	Herrera A, 2018	BV	56	75	43	93% 2 года	67% 2 года
	Chen R, 2016	BV-ICE	44	Нет данных	76	95% 2 года	80% 2 года
	Moskowitz A, 2015	BV-Benda	55	93	74	92% 3 года	60% 3 года
	Lynch R, 2021	BV-ICE	45	94	74	98% 2 года	80% 2 года
	LaCasce A., 2020	BV-ESHAP	66	91	70	91% 30 мес	71% 30 мес
	Garcia-Sanz R, 2019	BV-DHAP	67	90	81	95% 2 года	75% 2 года
Режимы с ИКТ	Advani R, 2021	BV-Nivo	91	85	67	93% 3 года	77% 3 года
	Moskowitz A., 2021	Pembro-GVD	36	100	95	100%	100%
	Bryan L, 2021	Pembro-ICE	39	97	87	95% 27 мес	88% 2 года
	Ansell S, 2015	Nivo-/ICE	42	93	91	95% 2 года	72% 2 года
	Ding K, 2023	Tislelizumab +GemOx+ поддержка	30	100	96,7	Нет данных	96%, без аутоТГСК

Включение таргетных или иммунопрепаратов привело не только к улучшению ответа (общего и полного), но и общей и беспрогрессивной выживаемости. Высокая эффективность заставляет задуматься о необходимости проведения токсичной высокодозной ХТ с аутоТГСК. С этой точки зрения отдельного внимания заслуживает работа Ding K и соавторов из Китая. Целью авторов было продемон-

стрировать, что оригинальный ИКТ Tislelizumab, разработанный в Китае, в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином (T-GemOx) приводит к стойким ремиссиям, что позволяет избежать проведения аутоТГСК. 30 пациентов получили 6-8 циклов T-GemOx с последующей поддержкой Tislelizumab в течении 2-х лет. Медиана периода наблюдения составила 15,8 месяцев. 12-ти месячная БПВ равнялась

96%. Ни один пациент не получил аутоТГСК. Однако пока нельзя сделать вывод об излечении этих пациентов, так как период наблюдения очень короткий.

До последнего времени считали, что перед аутоТГСК необходимо стремиться к достижению

полного метаболического ответа, так как это являлось залогом успеха последующей высокодозной химиотерапии. Действительно, большое количество авторов поддерживало такой подход (таблица 6).

Таблица 6

**ПЭТ-статус как фактор риска для аутоТГСК у пациентов с лимфомой Ходжкина**

Автор	Медиана периода наблюдения (мес)	ПЭТ статус	БПВ%	ОВ%
Gentzer et al, 2014	38	Позитив/негатив	52/85	48/100
Niete et al, 2013	45	Позитив/негатив	32/55	49/78
Cocorocchio et al, 2013	45	Позитив/негатив	43/79	43/92
Sucak et al, 2013	21.5	Позитив/негатив	37,6/70,6	74,5/94,1
Smeltzer et al, 2013	37.8	Позитив/негатив	41/82	64/91
Mocikova et al, 2011	33.6	Позитив/негатив	36/73	61,4/90,3
Arai et al, 2010	29	Позитив/негатив	45/79	72/91
Devillier et al, 2012	36	Позитив/негатив	0/75	47/84
Moscowitz et al, 2012	51	Позитив/негатив	30/80	Нет данных

ИКТ способны повышать чувствительность опухоли к последующей химиотерапии, включая высокодозную. Четкого объяснения этому феномену нет. Предполагается, что ИКТ воздействует на опухолевое микроокружение, изменяя состав популяции иммунных клеток (макрофагов, Т-лимфоцитов) на длительное время. В ретроспективном исследовании, объединившем 78 пациентов из 22 трансплантационных центров в США, было показано, что

результаты аутоТГСК улучшаются и не зависят от остаточной метаболической активности лимфомы. Условием включения была химиорезистентность как минимум к двум режимам терапии «спасения» и введение ИКТ в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами на разных этапах до высокодозной химиотерапии. На рисунке 10 показан эффект сенсбилизации с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек.

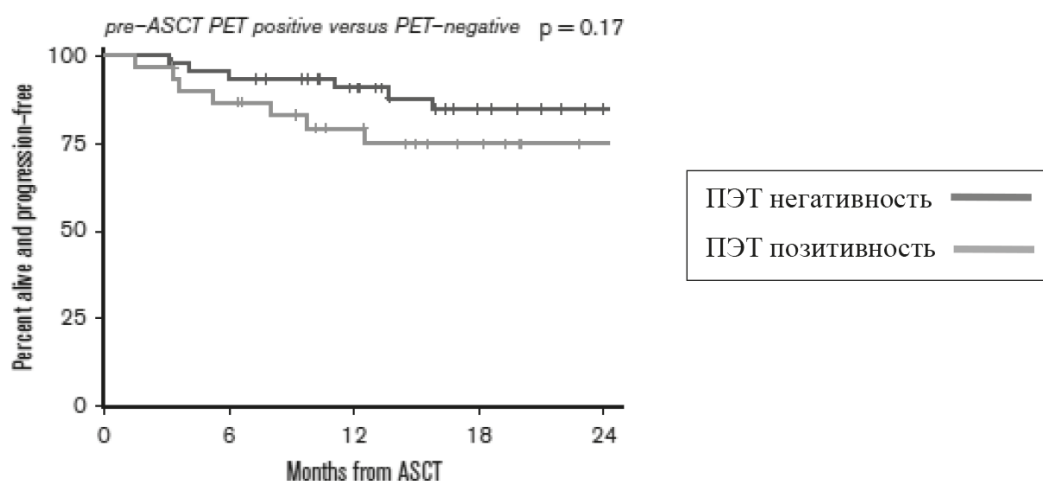


Рисунок 10. АутоТГСК у пациентов с химиорезистентной ЛХ. Эффект сенсбилизации с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек [15].

Если в результате циторедуктивной терапии удалось достигнуть частичного или полного ответа со стороны опухоли, то проводят собственно высокодозную химиотерапию, состоящую из режима кондиционирования и инфузии ранее за-

готовленных собственных гемопоэтических стволовых клеток. Количество клеток не должно быть менее 2 млн/кг веса. В качестве режима кондиционирования наиболее часто используют BEAM (таблица 7).

Таблица 7

**Режим кондиционирования BEAM**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин	300 мг/м <sup>2</sup>	в/в капельно	-6
Цитарабин	100 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 часов	в/в капельно	-5, -4, -3, -2
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в капельно	-5, -4, -3, -2
Мелфалан	140 мг/м <sup>2</sup>	в/в капельно	-1



Кармустин может быть заменен на бендамустин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в дни -7 и -6 внутривенно капельно, в этом случае режим называется ВеЕАМ. Есть варианты режимов кондиционирования с заменой кармустина на ломустин (ЛЕАМ) и мелфалана на циклофосфамид (ВЕАС и ВеЕАС).

Пациентам с высоким риском рецидива после аутоТГСК показана консолидирующая терапия брентуксимабом ведотином (БВ) в дозе 1,8 мг/м<sup>2</sup> максимально до 16 введений. Впервые эффективность поддерживающей терапии была продемонстрирована в многоцентровом, рандомизированном исследовании АЕТНЕРА.

165 пациентов получили поддерживающую терапию брентуксимабом ведотином, 164 пациента – плацебо. Медиана БПВ не достигнута в группе с БВ, в группе плацебо составляет 15,8 месяцев. 5-ти летняя БПВ была 59% (группа с БВ) против 41% (плацебо). На рисунке 11 видно, что различия в БПВ более наглядны среди пациентов, имеющих дополнительные факторы риска рецидива. К ним были отнесены: первичная рефрактерность, рецидив в течение первого года, экстранодальные очаги, использование более одного режима «спасения» и отсутствие полного ответа перед аутоТГСК.

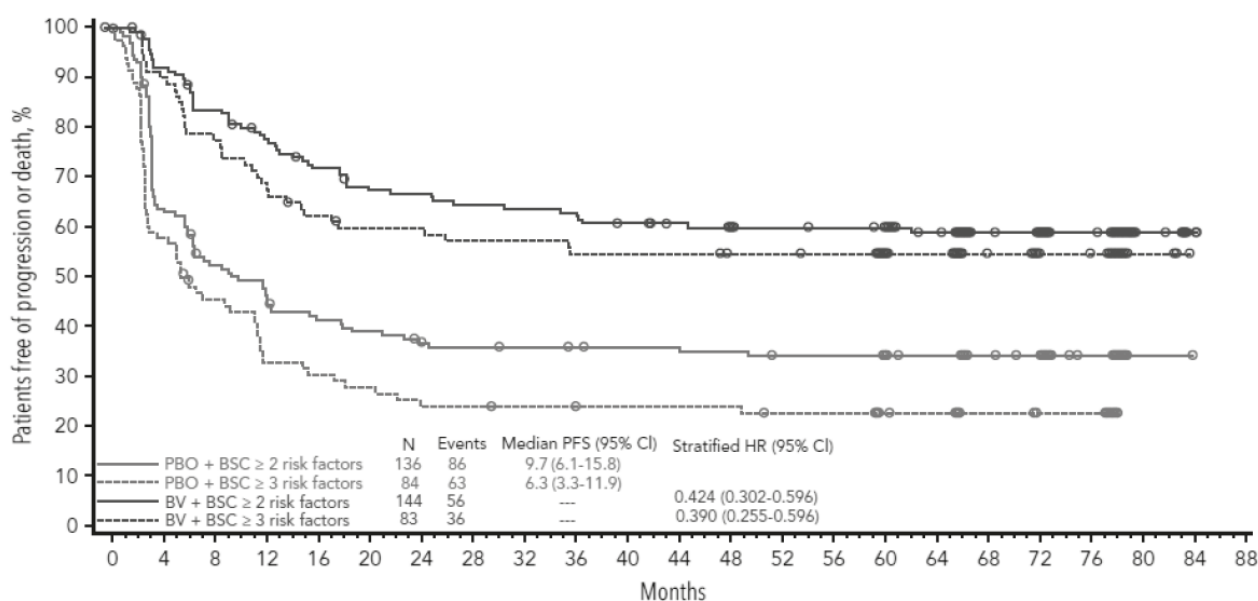


Рисунок 11. Исследование АЕТНЕРА. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р лимфомой Ходжкина, получивших поддерживающую терапию брентуксимабом ведотином vs плацебо в зависимости от факторов риска рецидива.

Пациентам, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГМК из-за возраста, коморбидности, рефрактерности к режимам «спасения», а также в случае рецидива после аутоТГСК проводят либо паллиативную химиотерапию, либо пытаются получить эффект посредством таргетной или иммунотерапии.

В 2016 году Chen R. и соавторы показали эффективность брентуксимаба ведотина у самой неблагоприятной группы пациентов с неудачей аутоТГСК. Общий ответ среди 102 пациентов составил 75%, а полный ответ – 34%. Более чем обнадеживающие результаты исследования привели к ускорен-

ной регистрации препарата в FDA (Food and Drug Administration) в США. Однако отдаленные результаты показали, что хотя 5-ти летняя общая выживаемость оставалась хорошей (41%), беспрогрессивная выживаемость в общей группе составила 22% (рисунок 12). Принципиальное значение имело достижение полного ответа. В этой группе из 34 больных 5-ти летняя ОВ составила 64%, а БПВ – 52%. Следует отметить, что в 6-ти случаях в дальнейшем была выполнена консолидирующая аллоТГСК. Всего из 102 пациентов, включенных в исследование, только 9 пациентов не получили никакой дополнительной терапии и оставались при этом в ремиссии заболевания.

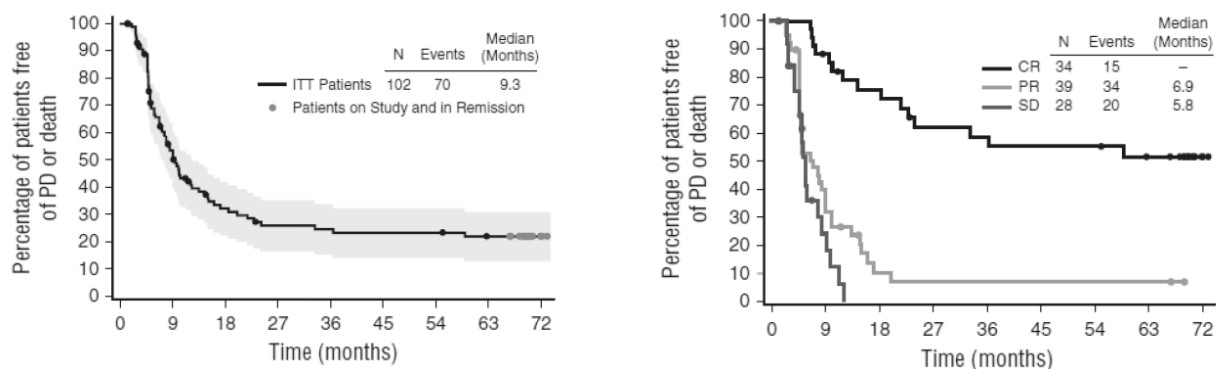
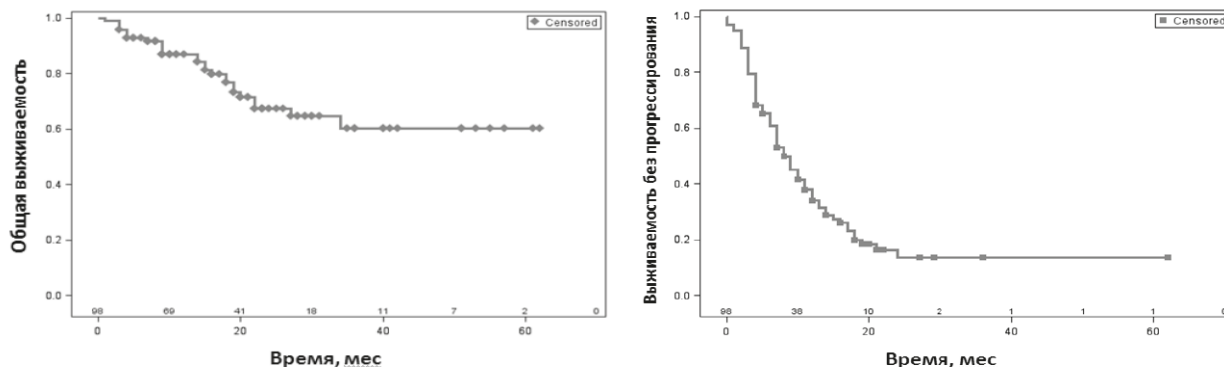


Рисунок 12. 5-ти летняя БПВ больных, получивших брентуксимаб ведотин по поводу р/р ЛХ [16].

Аналогичные результаты получены в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (рисунок 13)



ОВ 73.5% при медиане наблюдения 18 мес.

БПВ 24% при медиане 8.7 мес.

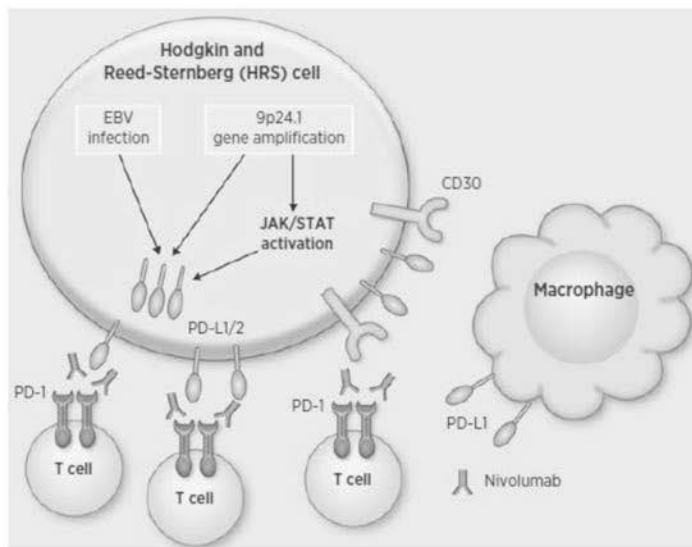
Рисунок 13. Общая и беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р ЛХ, получивших терапию БВ в НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой.

Для усиления эффекта БВ можно сочетать с химиотерапевтическими препаратами. При этом следует учитывать перекрестную токсичность препаратов.

Преимуществом иммунотерапии является отсутствие перекрестной резистентности с химиотерапией, таргетной и лучевой терапией. К иммунотерапии относится лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) (например, ниволумабом или пембролизумабом), аллоТГСК и CAR-T терапия.

Создание концепции ИКТ и внедрение их в клиническую практику позволило добиться недостижимых ранее результатов в лечении ряда солидных опухолей, прежде всего меланомы, рака легких и др. Однако несмотря на то, что препараты-ингибиторы PD-1 создавались для лечения солидных новообразований, наиболее эффективны они оказались в лечении классической лимфомы Ходжкина. Молекулярное ис-

следование клеточных линий кЛХ продемонстрировало наличие хромосомных aberrаций локуса 9p24.1 и гиперэкспрессии генов, содержащихся в этой области, включая PD-L1, PD-L2 и JAK2. ИКТ представляют собой моноклональные антитела человеческого иммуноглобулина типа G4, которые выборочно ингибируют активность мембранного белка рецептора PD-1 (белок программируемой клеточной гибели-1), связываясь с его рецептором. Имеющиеся доклинические исследования показали, что клетки БРШ используют сигнальный путь программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) как способ уклонения от иммунного надзора. Следует отметить, что ИКТ не оказывают прямого действия на опухоль, а устраняют ингибирующее влияние микроокружения на иммунный ответ, в результате происходит активация и миграция иммунных клеток в очаги опухоли (рис. 14).



Лиганды PD-1 высоко экспрессируются на клетках БРШ из-за амплификации участка хромосомы 9p24.1 или инфекции EBV. PD-L1 также может экспрессироваться внутриопухолевыми макрофагами. PD-L1 и PD-L2 передают сигнал через PD-1, экспрессируемый на внутриопухолевых Т-клетках, и подавляют функцию Т-клеток, что приводит к неэффективному противоопухолевому иммунному ответу. Блокада передачи сигналов PD-1 ниволумабом, моноклональным антителом против PD-1 предотвращает анергию и истощение Т-клеток.

Рисунок 14. Механизм действия ингибиторов ИКТ [17].

Эффективность ИКТ была продемонстрирована в двух проспективных клинических исследованиях (таблица 8).

**Таблица 8**  
**Результаты исследований ниволумаба и пембролизумаба у пациентов с р/р ЛХ [18-20]**

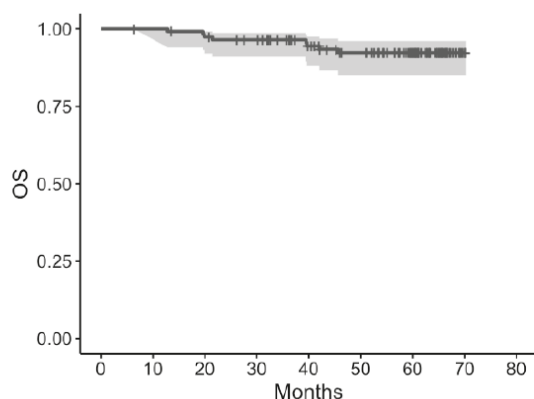
Исследование	n	Медиана наблюдения мес	ОО %	ПО %	ЧО %	БПВ мес
CheckMate 0391 ниволумаб	23	40	87	17	70	Нет данных
CheckMate 2052 ниволумаб	243	33	71	21	50	15
-когорта А	63	33	65	32	33	17
-когорта В	80	33	71	14	58	12
-когорта С	100	33	75	20	55	15
Keynote-0133 пембролизумаб	31	25	58	19	39	11
Keynote 0874 пембролизумаб	210	28	72	28	44	14
-когорта 1	69	28	77	26	51	16
-когорта 2	81	28	67	26	41	11
-когорта 3	60	28	73	32	42	19

Когорты отличались различной предпочтительностью пациентов: все пациенты, кроме когорты 2, прошли аутоТГСК, в когорте А и когорте 3 не было предшествующего брентуксимаба ведотина. Ниволумаб назначали в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб вводили в фиксированной дозе 200 мг 1 раз в 3 недели. Лечение проводили до прогрессирования или непереносимой токсичности. Результаты оценивали по критериям Лугано. Структура ответа и БПВ были сопоставимы во всех когортах. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной подгруппе. В настоящее время опублико-

вано много работ по эффективности ингибиторов ИКТ в реальной клинической практике. Результаты оказались сравнимы с данными клинических исследований. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в рамках программы раннего доступа было пролечено 116 больных с р/р ЛХ. Медиана наблюдения составила 60 месяцев.

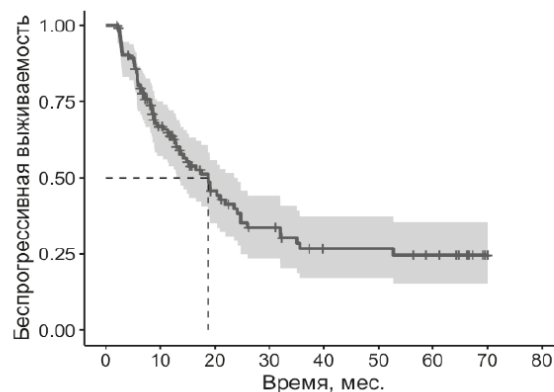
Общий ответ наблюдали у 65%, ПО – 32%, ЧО – 33%, прогрессирование было зафиксировано в 9% и в 3% – стабилизация. У 20% больных имел место неопределенный ответ (рисунок 15). Для оценки ответа использовали LYRIC критерии.

### Общая выживаемость



5-летняя ОВ 92,3%, медиана не достигнута

### Беспрогрессивная выживаемость



5-летняя БПВ 24,7%, медиана 19,1 мес

Рисунок 15. Результаты лечения ниволумабом больных с р/р ЛХ в рамках программы раннего доступа [21].

В данной работе применяли стандартную дозу препарата 3 мг/кг каждые 2 недели. Дальнейшие наблюдения показали, что доза ниволумаба может быть существенно уменьшена без потери эффективности.

Изучению эффективности малых доз ниволумаба в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой положило начало клиническое наблюдение применения ниволумаба у пациентки с рецидивом ЛХ после аллотГСК. В посттрансплантационном периоде у нее были небольшие проявления хронической РТПХ со стороны кожи и глаз. Рецидив в виде очага в легких был выявлен при ПЭТ/КТ исследовании на 130 день после аллотГСК. На протяжении 3-х лет последовательно проводилась терапия брентуксимабом ведотином,

химиотерапией, инфузией донорских лимфоцитов в монорежиме и в сочетании с таргетной терапией и химиотерапией. В связи с неэффективностью лечения (образование в легком достигло 6 см) был введен ниволумаб в дозе 0,5 мг/кг однократно. Доза была уменьшена в связи с опасностью иммуноопосредованных осложнений, в том числе ухудшения течения хронической РТПХ. Через 10 дней развилось несколько серьезных негативных явлений: асептический менингит, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, которые были купированы кортикостероидами и заместительной гормональной терапией. Через 4 месяца на контрольной ПЭТ/КТ зафиксирован полный регресс очага в легких (рисунок 16).

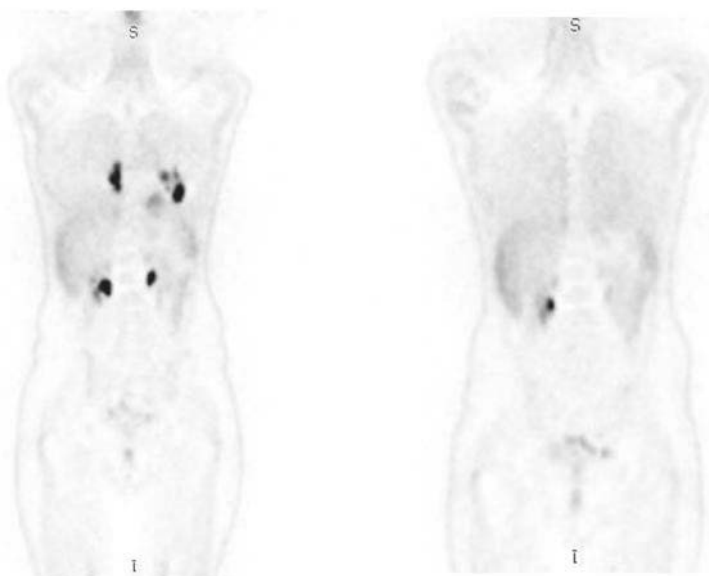


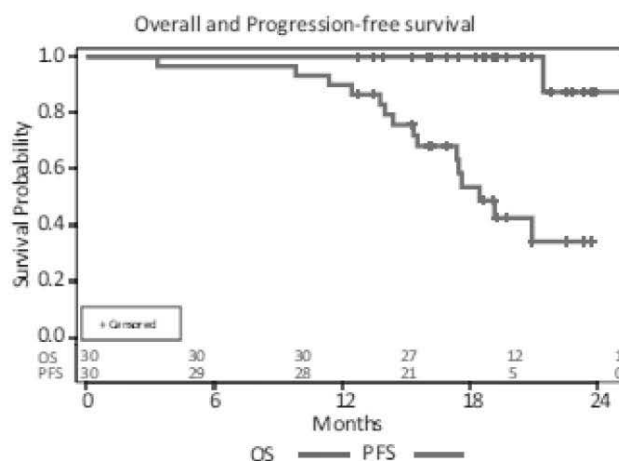
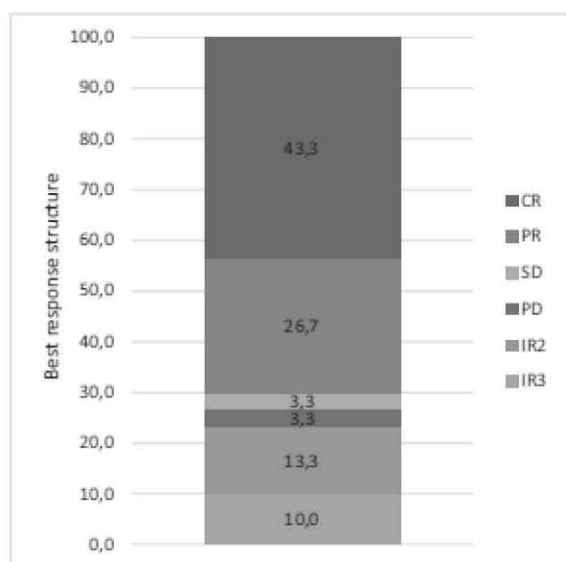
Рисунок 16. ПЭТ/КТ пациентки до введения ниволумаба в дозе 0,5 мг/кг и через 4 месяца.



Кроме того, на примере больных с меланомой, получивших ниволумаб в дозе от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, медиана оккупирования (блокады) PD-1 рецептора на CD3-позитивных Т-клетках равнялась 65% на каждой исследуемой дозе и не зависела от концентрации ниволумаба. В других клинических исследованиях анти PD-1 антител при различных солидных опухолях также не было обнаружено корреляций между дозой, негативными явлениями и эффективностью. При ЛХ вопрос дозирования является особенно актуальным в связи с уникальными биологическими характеристиками опухоли, а именно высокой гиперэкспрессией PD-L1 вследствие хромосомной аберрации в локусе 9p24.1 и большой чувствительности к PD-1 блокаде. Наше наблюдение и другие опубликованные клинические случаи также свидетельствуют о драматиче-

ском эффекте малых доз ниволумаба у пациентов с ЛХ.

В 2020 году в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было организовано и проведено проспективное исследование эффективности и безопасности ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг у больных с р/р ЛХ (NCT03343665). Всего было включено 30 больных. Доза была выбрана в связи с имеющейся готовой аптечной формой 40 мг препарата во флаконе. Медиана веса пациентов равнялась 67,5 (40-100) кг, медиана дозы на кг веса – 0,59 (0,4-1) мг/кг. Не было корреляции между дозой на кг и эффективностью терапии. Максимальное количество циклов терапии было 24. Ответ оценивали по критериям LYRIC. Полные ответы достигнуты в 43,3%, частичные ответы – 26,7%, неопределенный ответ в 23,3% случаев (рисунк 17).



Структура ответа

Общая и беспрогрессивная выживаемости

Рисунок 17. Эффективность малых доз ниволумаба у р/р пациентов с ЛХ [22].

Проведенный дополнительный анализ показал отсутствие значимых различий в эффективности

полных и малых доз ниволумаба при лечении р/р ЛХ (таблица 9).

Таблица 9

Сравнение эффективности двух доз ниволумаба (анализ парных случаев) [23]

	ОО	ПО	ЧО	стаб	прогр	НО	ОВ 3,5 г	БПВ 3,5 г	Медиана БПВ
3мг/кг	67	34	33	5	8	20	93,5	24,9	21,9
40 мг	66	38	28	6	6	22	97,8 p=0,356	20,5 p=0,356	18,8

Отличительной чертой ИКТ являются аутоиммунные осложнения. Они могут возникать в любых органах и тканях: наиболее часто поражается кожа, суставы, кишечник, щитовидная железа, печень. По данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (Лепик К.В.,

диссертационная работа 2019 год) у 89,1% больных наблюдались различные негативные явления (НЯ) любой степени тяжести на фоне терапии ниволумабом, но НЯ 3-4 степени имели место только у 21,8% (таблица 10).

**НЯ у пациентов, получавших терапию ниволумабом**

НЯ	НЯ всего % (абс)	НЯ 1-2 ст. %(абс)	НЯ 3-4 ст % (абс)
любые	89,1 (90)	85,1 (86)	21,8 (22)
лейкопения	34,7 (35)	29,7 (30)	5,0 (5)
слабость	27,7 (28)	27,7 (28)	0,0 (0)
Головная боль	20,8 (21)	20,8 (21)	0,0 (0)
анемия	19,8 (20)	18,8 (19)	1,0 (1)
тошнота	18,8 (19)	18,8 (19)	0,0 (0)
нейропатия	16,8 (17)	16,8 (17)	0,0 (0)
Повышение трансаминаз	15,8 (16)	13,9 (14)	2,0 (2)
Кожный зуд	15,8 (16)	15,8 (16)	0,0 (0)
<b>гипотиреоз</b>	<b>14,9 (15)</b>	<b>14,9 (15)</b>	<b>0,0 (0)</b>
<b>сыпь</b>	<b>13,9 (14)</b>	<b>13,9 (14)</b>	<b>0,0 (0)</b>
одышка	13,9 (14)	13,9 (14)	0,0 (0)
Пирексия после 1 введения	12,9 (13)	12,9 (13)	0,0 (0)
Боль и вздутие живота	12,9 (13)	12,9 (13)	0,0 (0)
диарея	10,9 (11)	10,9 (11)	0,0 (0)
тромбоцитопения	9,9 (10)	5,9 (6)	4,0 (4)
Нарушение зрения	8,9 (9)	8,9 (9)	0,0 (0)
артралгия	8,9 (9)	8,9 (9)	0,0 (0)
Инфекция верхних дыхательных путей	7,9 (8)	7,9 (8)	0,0 (0)
Снижение аппетита	6,9 (7)	6,9 (7)	0,0 (0)
запор	6,9 (7)	6,9 (7)	0,0 (0)
Повышение креатинина	6,9 (7)	5,0 (5)	2,0 (2)
пневмония	7,9 (8)	5,0 (5)	3,0 (3)
рвота	3,0 (3)	3,0 (3)	0,0 (0)
Повышение амилазы	3,0 (3)	1,0 (1)	2,0 (2)
синусит	3,0 (3)	3,0 (3)	0,0 (0)
<b>увеит</b>	<b>2,0 (2)</b>	<b>0,0 (0)</b>	<b>2,0 (2)</b>
<b>Менингит асептический</b>	<b>2,0 (2)</b>	<b>0,0 (0)</b>	<b>2,0 (2)</b>
<b>колит</b>	<b>2,0 (2)</b>	<b>0,0 (0)</b>	<b>2,0 (2)</b>
Тромбоз	2,0 (2)	1,0 (1)	1,0 (1)
аспергилез	2,0 (2)	2,0 (2)	0,0 (0)
неврит	1,0 (1)	1,0 (1)	0,0 (0)
<b>хореоретинит</b>	<b>1,0 (1)</b>	<b>1,0 (1)</b>	<b>0,0 (0)</b>
ОНМК	1,0 (1)	0,0 (0)	1,0 (1)
<b>гипофизит</b>	<b>1,0 (1)</b>	<b>0,0 (0)</b>	<b>1,0 (1)</b>
<b>Артрит псориатический</b>	<b>1,0 (1)</b>	<b>0,0 (0)</b>	<b>1,0 (1)</b>
Артрит бактериальный	1,0 (1)	0,0 (0)	1,0 (1)
ОМЛ	1,0 (1)	0,0 (0)	1,0 (1)

Примечание. Жирным шрифтом выделены однозначно иммуноопосредованные НЯ.

Не исключено, что отдельные случаи тромбоцитопении, анемии, кожного зуда, повышения трансаминаз и амилазы также были связаны с нарушением иммунной толерантности. Наиболее частым аутоиммунным осложнением был гипотиреоз. У всех пациентов нарушения функционирования щитовидной железы купированы назначением заместительной гормональной терапии и не требовали отмены ниволумаба. Увеит наблюдался у двух пациентов и привел к потере зрения на один глаз вследствие развития катаракты. В обоих случаях ИКТ был отменен. Асептический менингит развился у двух пациентов, получивших ниволумаб в связи с рецидивом ЛХ после аллоТГСК. Проявления были полностью быстро купированы кортикостероидами. В дальнейшем одна пациентка повторно получала ниволумаб без развития менингита.

На фоне терапии ИКТ необходимо тщательное наблюдение гематолога или онколога. В подавляющем

большинстве случаев осложнения не угрожают жизни пациентов и легко купируются кортикостероидами. Оптимальная длительность лечения ИКТ до настоящего времени не определена. Есть мнение, что при достижении полного ответа терапию следует продолжать не менее 1 года. Однако в клинической практике уже есть случаи непрерывной терапии более 3-х лет, а также повторного назначения ИКТ. При отсутствии ответа к терапии ИКТ иногда добавляют брентуксимаб ведотин или химиопрепараты. Такая комбинированная терапия приводит к полным или частичным метаболическим ответам у большинства пациентов. Однако ответ нестойкий: медиана продолжительности ответа составляет от 10 до 18 месяцев. Поэтому у молодых пациентов этот подход используют в качестве «мостика» к аллоТГСК. Но даже при явном прогрессировании заболевания терапию ИКТ отменять не стоит. Исследования показали, что общая выживаемость пациентов, продолжающих

получать ИКТ, лучше, чем у пациентов, прекративших лечение.

В последние 10 лет у больных ЛХ стали более широко использовать аллоТГСК. Механизм действия аллоТГСК объясняется эффектом «трансплантат-против-лимфомы», который обеспечивают аллорективные донорские Т-клетки.

До 2000 года аллоТГСК при ЛХ использовали редко: считалось, что пациенты тяжело предлежены и не могут перенести режимы кондиционирования. Кроме того, аллоТГСК, выполненная вне

ремиссии заболевания, не показывала хороших результатов, возможно в связи с медленным развитием и недостаточно сильной реакцией «трансплантат-против-лимфомы». А способов получить полную ремиссию у пациентов с аутоТГСК в анамнезе просто не существовало. Тем не менее, отдельные публикации свидетельствовали, что пациенты, имевшие донора и получившие аллоТГСК, обладали преимуществом в выживаемости по сравнению с такими же пациентами, не имевшими донора (рисунок 18).

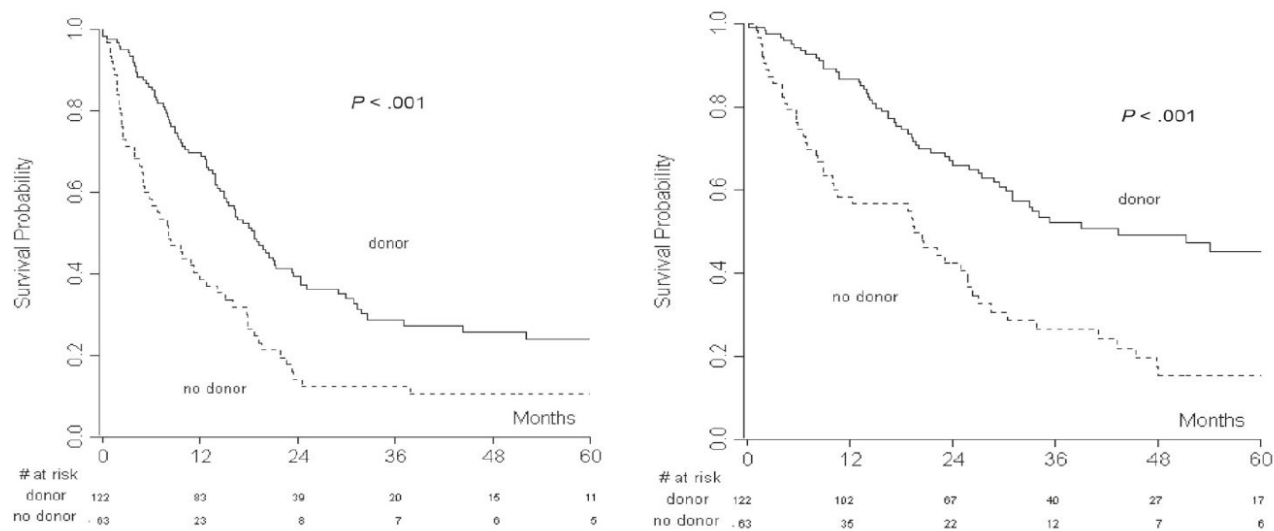


Рисунок 18. Эффективность аллоТГСК с кондиционированием со сниженной токсичностью у пациентов с рецидивом ЛХ после аутоТГСК. Ретроспективное исследование итальянской группы по ТКМ [24].

В ретроспективном исследовании среди 185 пациентов с рецидивом ЛХ после аутоТГСК у 122 больных был найден совместимый родственный донор (55%), совместимый неродственный донор (32%) или гаплоидентичный родственный донор (13%). У 63 больных доноров не удалось найти. Клинические характеристики были одинаковы в обеих группах. 2-х летняя БПВ и ОВ были лучше в группе, имевшей донора: 39/3% vs 14/2% и 66% vs 42%, соответственно ( $p < 0,001$ ), с медианой наблюдения 48 месяцев.

По данным ЕВМТ в течение 25 лет (с 1990 по 2014 годы) было выполнено 2204 аллоТГСК при ЛХ, при этом трансплантационная активность увеличивалась постепенно: в период с 1990 по 1994 годы было сделано 33 аллоТГСК, за период с 2003 по 2006 год – уже 440, а за 2011-2014 годы – 817. Количество трансплантационных центров, занимавшихся аллоТГСК при ЛХ, в Европе увеличилось с 25 в 1990 году до 276 в 2014. Триггерами активности в аспекте аллоТГСК стало внедрение в клиническую практику режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, использование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в качестве

источника трансплантата вместо костного мозга и проведение гаплотрансплантаций. Общими тенденциями стал отбор на аллоТГСК более молодых пациентов, без коморбидности и с менее рефрактерной к химиотерапии ЛХ. Эти изменения привели к увеличению 3-х летней общей и беспрогрессивной выживаемости (с 21% и 15%, соответственно, в 1990-1994 годах до 43% и 35% в 2011-2014 годах) и снижению не связанной с рецидивом смертности в первый год после ТГСК с 58% до 19%. Однако уровень рецидивов остался практически без изменений: 27% в 1990-1994 годах и 35% в 2011-2014 годах [25].

Появление новых препаратов (брентуксимаба ведотина и позднее ингибиторов иммунных контрольных точек ниволумаба и пембролизумаба) дало надежду пациентам с рефрактерными к химиотерапии формами ЛХ и рецидивами после аутоТГСК на достижение полных ремиссий и, может быть, выздоровления без проведения аллоТГСК. Как результат, в последние годы остановился рост количества проводимых в Европе аллоТГСК (рисунок 19). Однако надежды не оправдались. Только 9% пациентов с р/р ЛХ достигли стойкой полной ремиссии заболевания после брентуксимаба ведотина, не по-

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

требовавшей дальнейшей терапии, и около 20 % пациентов, лечившихся ингибиторами иммунных контрольных точек. У большинства больных новые

препараты не решили проблему, хотя существенно продлили жизнь пациентов и отодвинули вопрос об аллоТГСК на некоторое время.

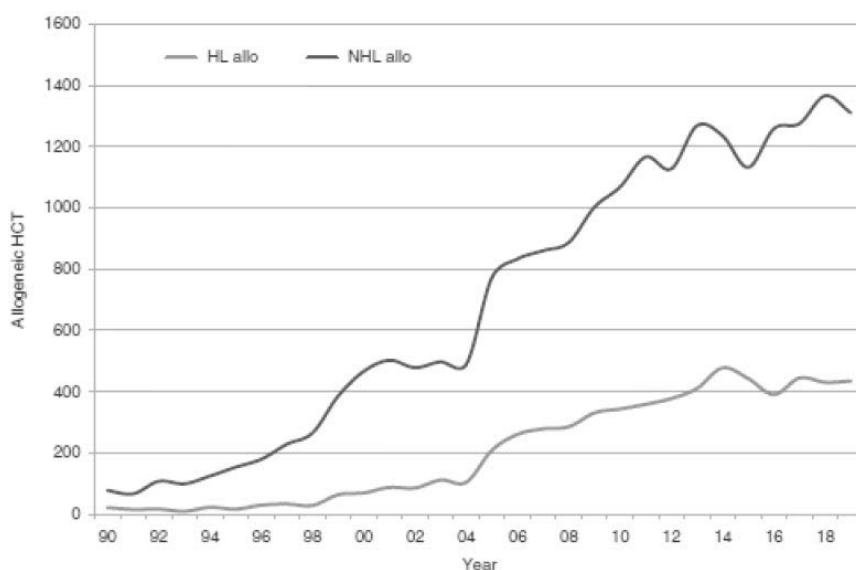


Рисунок 19. Трансплантационная активность в Европе. АллоТГСК при ЛХ и НХЛ [26].

Для выполнения аллоТГСК при любом заболевании необходимо иметь показания, не иметь противопоказаний и иметь донора. АллоТГСК – это сложный многоэтапный процесс. Первый этап лечения состоит из трансплантации аллогенных, совместимых родственных или неродственных или наполовину совместимых родственных (гапло-) по системе гистосовместимости, гемопоэтических стволовых клеток. С целью обеспечения приживления донорского трансплантата проводят подготовку (конди-

ционирование) больного химиотерапевтическими режимами со сниженной интенсивностью. Наиболее часто используют режимы флударабин/бусульфид, флударабин/мелфалан, флударабин/циклофосфамид, так как флударабин обладает мощным лимфодеплетирующим потенциалом (таблица 11). В нашем центре в последние годы применяется режим флударабин/бендамустин, предложенный впервые Khouri I.F. и соавторами из MD Anderson Cancer Center в 2014 году [27].

Таблица 11

Режим кондиционирования флударабин/бендамустин [27]

	Дни	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
бендамустин	130 мг/м <sup>2</sup>	*	*	*									
Флударабин	30-50 мг/м <sup>2</sup>	*	*	*									
ТГСК						*							
Посттрансплантационный циклофосфан	50 мг/кг								*	*			
±такролимус	0,03 мг/кг										*	*	*
±микофенолата мофетил	15 мг/кг										*	*	*

Такие режимы, как правило, удовлетворительно переносятся даже пациентами с большим количеством циклов химиотерапии в анамнезе. Для профилактики реакции «трансплантат-против хозяина» (РТПХ) пациенты в посттрансплантационном периоде получают иммуносупрессивную терапию. Второй этап (при необходимости) состоит из инфузий донорских лимфоцитов, который преследует цель усилить противоопухолевый эффект трансплантата. Аллогенная ТГСК при ЛХ показывает 5-летнюю выживаемость у половины пациентов. Эффективность метода зависит от статуса заболевания на момент ТГСК: чем глубже ремиссия перед ТГСК, тем лучше

результаты. Анализ, проведенный крупным международным регистром ТГСК (СIBMTR), включившим с 2009 по 2019 годы 1694 пациентов с р/р ЛХ показал улучшение 3-х летней ОВ до 67% у больных с полной или частичной ремиссией перед трансплантацией по сравнению с 50% у больных с активным заболеванием.

В НИИ ДОГиТ получены аналогичные данные. Среди 92 пациентов на момент ТГСК 42,4% имели ПР, 20,7% – ЧР и 37% – стабилизацию или прогрессирование ЛХ. 2-х летняя ОВ составила 92%, 67% и 55%, соответственно (p=0,0015), а 2-х летняя БПВ – 74%, 41% и 34% (p=0,00077) (рисунок 20).



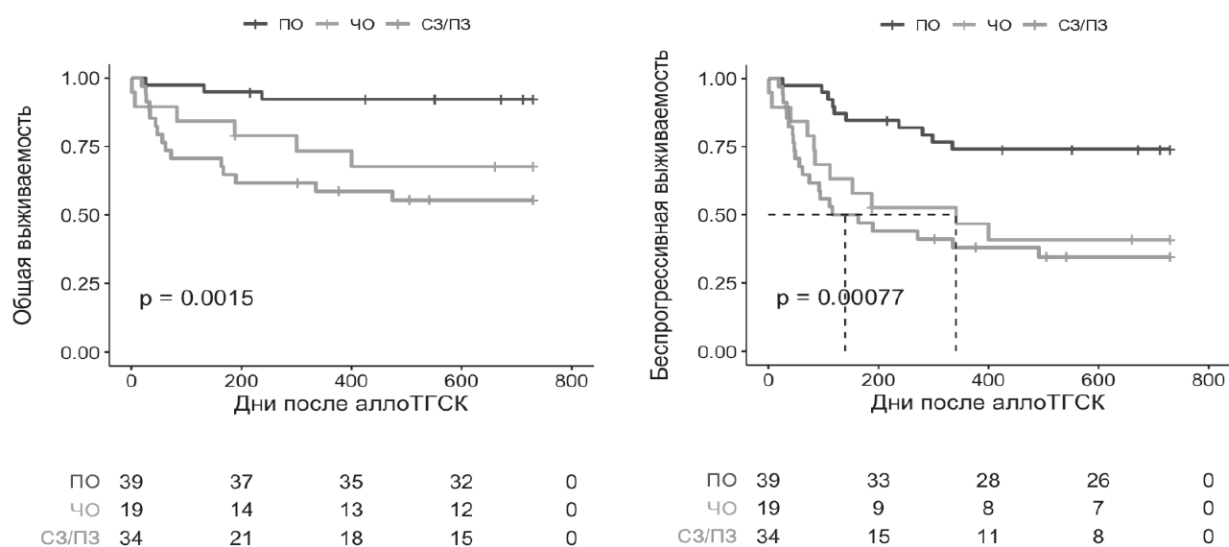


Рисунок 20. АллоТГСК при р/р ЛХ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Влияние предтрансплантационного статуса на общую и беспрогрессивную выживаемости [28].

В наши дни практически все больные до аллоТГСК получают ИКТ. В целом ряде работ было отмечено, что применение ниволумаба или пембролизумаба до трансплантации может привести к тяжелым острым и хроническим РТПХ, неинфекционным фебрильным эпизодам и другим иммуноопосредованным негативным проявлениям. Вероятно, это вызвано длительным периодом полувыведения ИКТ и активацией цитокинов и CD4+ Т-хелперов. Метаанализ, проведенный Ijaz и соавторами в 2019 году, показал, что из 107 больных у 7% развилась сверхострая РТПХ, у 56% была острая РТПХ 2-4 степени, и у 29% – хроническая РТПХ [29]. Есть данные, что РТПХ 3-4 степени встречается в 3 раза чаще у больных, получивших ИКТ перед ТГСК (28% по сравнению с 8% в контрольной группе). Для уменьшения рисков обычно соблюдают интервал не менее 2 месяцев между последней дозой ИКТ и аллоТГСК. Введение циклофосфана на 4-5 дни после трансплантации также может предотвратить тяжелую форму РТПХ. Японские коллеги сообщили о снижении уровня РТПХ в результате применения посттрансплантационного циклофосфамида с 58% до 15% [30].

Кроме РТПХ у пациентов после аллоТГСК могут быть и другие серьезные осложнения. К ним относятся неприживление трансплантата, гипофункция трансплантата, различные инфекционные осложнения. Хроническая РТПХ может существенно влиять на качество жизни больных и требовать длительного приема иммуносупрессивных препаратов. Поэтому решение об аллоТГСК необходимо принимать очень взвешенно с учетом всех возможных позитивных и негативных факторов.

Еще одна проблема – это рецидивы заболевания после аллоТГСК. Для их профилактики и лечения используются инфузии донорских лимфоцитов и те-

рапия брентуксимабом ведотином. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек после аллоТГСК также возможно, но только у пациентов без хрРТПХ. Следует помнить, что эта группа препаратов может спровоцировать РТПХ. Согласно данным НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой 12 пациентов с рецидивом после аллоТГСК лечились ниволумабом. Все пациенты предварительно получали брентуксимаб ведотин, но эффект был либо недостаточный, либо утерян. Медиана интервала между выполнением аллоТГСК и первой дозой ниволумаба была 32 месяца (3-56 мес). Объективный ответ был получен у всех больных: 50% – полный ответ, 50% – частичный ответ. ОВ=90%, БПВ=62% [28]. Реактивация РТПХ была отмечена у одного больного.

Среди новых перспективных направлений в лечении р/р ЛХ следует упомянуть CAR-T терапию и биспецифические антитела. Наличие CD30 маркера практически на всех клетках БРШ и отсутствие этой молекулы на большинстве нормальных клетках человека делает идею антиCD30 CAR-T клеточной терапии весьма привлекательной. Однако количество клеток БРШ очень невелико и составляет около 1% от всей опухолевой массы. Поэтому необходимо создать условия, чтобы CAR-T клетки смогли добраться до, собственно, лимфомных клеток и уничтожить их. При разработке CAR-T для ЛХ исследователи обращают внимание на возможность воздействия на опухолевое микроокружение, способность CAR-T клеток проникать вглубь опухоли. Поэтому кроме CD30 мишени, рассматриваются также антиCD123- направленные CAR-T (против опухоли-ассоциированных макрофагов), антиCCL17 (CCR4), молекулы, способствующие рекрутированию иммуносупрессивных клеток, и целый ряд дру-

гих мишеней. Имеется несколько исследований I/II фазы с небольшим количеством очень предлеченых пациентов. Эффективность CAR-T терапии достигает 50%. При этом большая опухолевая масса ассоциируется с худшим прогнозом. Так в исследовании J. Meier и соавторов из Университета Северной Каролины, США, показали, что в случае метаболического объема опухоли более 60 мл, измеренного по ПЭТ/КТ, 1-летняя БПВ равнялась 14%, а при меньшем объеме БПВ достигала 58% [31].

В настоящее время закончено клиническое исследование биспецифического антиCD30 и антиCD16

тетравалентного моноклонального антитела AFM13. Предполагается, что препарат будет соединять натуральные киллеры с опухолевыми клетками БРШ. Препарат получили 25 больных, резистентных к брентуксимабу ведотину и ингибиторам ИКТ. Общий ответ составил 16.7%. В связи с медленным набором исследование было завершено раньше времени [32].

Таким образом, ЛХ, которая была абсолютно фатальным заболеванием еще 40 лет назад, в настоящее время стала излечимой у подавляющего числа пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832; 17: 68-114. doi: 10.1177/095952873201700106.
2. Dawson PJ. The original illustrations of Hodgkin's disease. *Ann Diagn Pathol.* 1999; 3(6): 386-93. doi: 10.1016/s1092-9134(99)80018-5
3. Березовский С.Я. К вопросу о строении и клиническом течении lymphadenoma malignae. *Русская медицина.* 1980; 39: 610-613.
4. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, Bernd HW, Cogliatti S, Hummel M, Feller AC, Ott G, Möller P, Rosenwald A, Stein H, Hansmann ML, Engert A, Klapper W. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood.* 2013; 122(26): 4246-52; quiz 4292. doi:10.1182/blood-2013-07-515825
5. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol.* 2011; 29(14): 1812-26. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8401.
6. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630-6. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630. Erratum in: *J Clin Oncol* 1990 Sep;8(9):1602.
7. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016; 128(21): 2489-2496. doi:10.1182/blood-2016-05-718528
8. Chen X, Soma LA, Fromm JR. Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximab vedotin. *Onco Targets Ther.* 2013; 7: 45-56. doi: 10.2147/OTT.S39107
9. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, Ramchandren R, Friedberg JW, Advani R, Hutchings M, Evens AM, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Eom HS, Abramson JS, Dong C, Campana F, Fenton K, Puhlmann M, Straus DJ; ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 387(4): 310-320. doi: 10.1056/NEJMoa2206125. Epub 2022 Jul 13
10. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, Sasse S, Topp MS, Schäfer E, Hertenstein B, Soekler M, Vogelhuber M, Zijlstra JM, Keller UB, Krause SW, Wilhelm M, Maschmeyer G, Thieme J, Dührsen U, Meissner J, Viardot A, Eich H, Baues C, Diehl V, Rosenwald A, von Tresckow B, Dietlein M, Borchmann P, Engert A. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019; 37(31): 2835-2845. doi: 10.1200/JCO.19.00964
11. Ansell S, Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trneny M, Feldman T, Lee H, Provencio M, Sillaber Ch, Cohen J, Savage K, Willenbacher W, Sumbul A, Sacchi M, Armand P. Nivolumab plus doxorubicin, vinblastine and dacarbazine for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: CHECKMATE 205 cohort D 2-year follow-up. *Hematological Oncology.* 2019; 37: 146-147. doi:10.1002/hon.104\_2629
12. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993; 341(8852): 1051-4. doi:10.1016/0140-6736(93)92411-1
13. Ptushkin, VV, Afanasyev, BV, Zhukov N.V., Uss, AL, Karamanesht, EE, Milanovich, NF, Mikhaylova, NB, Korenkova, IS, Minenko, SV, Demina, EA, Zmachinski, VA, Pugachev, AA, Borodkin, SV. Efficacy and safety of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients in former USSR countries. Retrospective analysis of data from four transplantation centers in Belarus, Russia and the Ukraine. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2008; 1: 43-47
14. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Dolstra H, Duarte RF, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Neven B, de Latour RP, Pedrazzoli P, Peric Z, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57(8): 1217-1239. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
15. Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, Chavez J, Nieto Y, Darrach JM, Rao U, Byrne MT, Bond DA, Maddocks KJ, Spinner MA, Advani RH, Ballard HJ, Svoboda J, Singh AK, McGuirk JP, Modi D, Ramchandren R, Romancik J, Cohen JB, Frigault MJ, Chen YB, Serritella AV, Kline J, Ansell S, Nathan S, Rahimian M, Joyce RM, Shah M, David KA, Park S, Beaven AW, Habib A, Bachanova V, Nakhoda S, Khan N, Lynch RC, Smith SD, Ho VT, LaCasce A, Armand P, Herrera AF. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1648-1659. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003556.
16. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016; 128(12): 1562-6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.
17. Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(7): 1623-1626. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387.

18. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosse JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
19. Armand Philippe, Yi-Bin Chen, Robert A. Redd, Robin M. Joyce, Jad Bsai, Erin Jeter, Reid W. Merryman, Kimberly C. Coleman, Parastoo B. Dahi, Yago Nieto, Ann S. LaCasce, David C. Fisher, Samuel Y. Ng, Oreofe O. Odejide, Arnold S. Freedman, Austin I. Kim, Jennifer L. Crombie, Caron A. Jacobson, Eric D. Jacobsen, Jeffrey L. Wong, Sanjay S. Patel, Jerome Ritz, Scott J. Rodig, Margaret A. Shipp, Alex F. Herrera; PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2019; 134 (1): 22–29. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000215>
20. Zinzani, Pier, Chen, Robert , Lee, Hun , Armand, Philippe , Johnson, Nathalie , Brice, Pauline , Radford, John , Ribrag, Vincent , Molin, Daniel , Vassilakopoulos, Theodoros , Tomita, Akihiro , Tresckow, Bastian , Shipp, Margaret , Kim, Eunhee , Nahar, Akash , Balakumaran, Arun , Moskowitz, Craig. (2018). Two-Year Follow-up of Keynote-087 Study: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 132: 2900-2900. 10.1182/blood-2018-99-117045
21. Lepik KV, Mikhailova NB, Moiseev IS, Kondakova EV, Tsvetkova LA, Zalyalov YR, Borzenkova ES, Babenko EV, Baykov VV, Markova IV, Afanasyev BV. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naïve patients. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(9): 2316-2319. doi: 10.1080/10428194.2019.1573368
22. Lepik KV, Fedorova LV, Kondakova EV, Zalyalov YR, Babenko EV, Lepik EE, Kotselyabina PV, Beynarovich AV, Popova MO, Volkov NP, Stelmakh LV, Baykov VV, Moiseev IS, Mikhailova NB, Kulagin AD, Afanasyev BV. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40 mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere.* 2020; 4(5): e480. doi: 10.1097/H59.000000000000480.
23. Федорова Л.В. Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба: автореф. дис. канд. мед. наук 3.1.28 / Федорова Л.В.-СПб., 2023. - 23 с.
24. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood.* 2010; 115: 3671–7
25. Sureda, A., Genadieva Stavrik, S., Boumendil, A. et al. Changes in patients population and characteristics of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 2170–2179. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0929-y>
26. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, McLornan DP, Neven B, de Latour RP, Perić Z, Ruggeri A, Snowden JA, Sureda A. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant.* 2023; 58(6): 647-658. doi: 10.1038/s41409-023-01943-3
27. Khouri IF, Wei W, Korbling M, Turturro F, Ahmed S, Alousi A, Anderlini P, Ciurea S, Jabbour E, Oran B, Popat UR, Rondon G, Bassett RL Jr, Gulbis A. BFR (bendamustine, fludarabine, and rituximab) allogeneic conditioning for chronic lymphocytic leukemia/lymphoma: reduced myelosuppression and GVHD. *Blood.* 2014; 124(14): 2306-12. doi: 10.1182/blood-2014-07-587519.
28. Бейнарлович А.В. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с резистентным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина дис. канд. мед. наук / Бейнарлович А.В. СПб., 2024. – 163 с.
29. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, Tariq MJ, Durer S, Durer C, Russ A, Parr NNC, Baig Z, Sagar F, Ali Z, McBride A, Anwer F. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(1): 94-99. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.028
30. Ito A, Kim SW, Matsuoka KI, Kawakita T, Tanaka T, Inamoto Y, Toubai T, Fujiwara SI, Fukaya M, Kondo T, Sugita J, Nara M, Katsuoka Y, Imai Y, Nakazawa H, Kawashima I, Sakai R, Ishii A, Onizuka M, Takemura T, Terakura S, Iida H, Nakamae M, Higuchi K, Tamura S, Yoshioka S, Togitani K, Kawano N, Suzuki R, Suzumiya J, Izutsu K, Teshima T, Fukuda T. Safety and efficacy of anti-programmed cell death-1 monoclonal antibodies before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective study. *Int J Hematol.* 2020; 112(5): 674-689. doi: 10.1007/s12185-020-02960-4
31. Meier, J.A.; Savoldo, B.; Grover, N.S. The Emerging Role of CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *J. Pers. Med.* 2022; 12: 197. <https://doi.org/10.3390/jpm12020197>
32. Sasse S, Bröckelmann PJ, Momotow J, Plütschow A, Hüttmann A, Basara N, Koenecke C, Martin S, Bentz M, Grosse-Thie C, Thorspecken S, de Wit M, Kobe C, Dietlein M, Tresckow BV, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. AFM13 in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final results of an open-label, randomized, multicenter phase II trial. *Leuk Lymphoma.* 2022; 63(8): 1871-1878. doi: 10.1080/10428194.2022.2095623.

### ДЛЯ ИНФОРМАЦИИ

**Вышли 1 и 2 том Федерального руководства по гематологии под редакцией С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича.**

Материал, представленный в Федеральном руководстве по гематологии, основан на анализе современной отечественной и зарубежной литературы, а также на собственном опыте авторов. В подготовке руководства приняли участие ведущие ученые Российской Федерации.

В 1 томе руководства по гематологии изложены аспекты теоретической и клинической гематологии, приведены последние данные о кроветворении, морфологии и функциях клеток крови и костного мозга, а также сведения о цитогенетике, иммуногематологии. Детально освещены принципы современной диагностики и лечения основных форм анемий, иммунной тромбоцитопении, геморрагических диатезов, наследственных тромбофилий. Описан цитопенический синдром у ВИЧ-положительных пациентов.

Коллектив авторов представляет современные протоколы обследования больных и инновационные подходы к лечению, рассматривается специальная терапия пациентов с миелодиспластическими синдромами и острыми лейкозами с приведением различных программ лечения, включающих новые лекарственные препараты, анализируется их эффективность. Дана характеристика пациентов с болезнью Виллебранда и гемофилией, приведены методы их терапии. Представлена общая характеристика антифосфолипидного синдрома, рассматриваются этиология, патогенез, клинические проявления, рекомендуемые лечебные подходы. Описаны нарушения в системе гемостаза, характерные для ДВС-синдрома, приведены эффективные методы лечения и профилактики. В последней главе изложены вопросы контроля объемов, сроков, качества и условий представления

медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию.

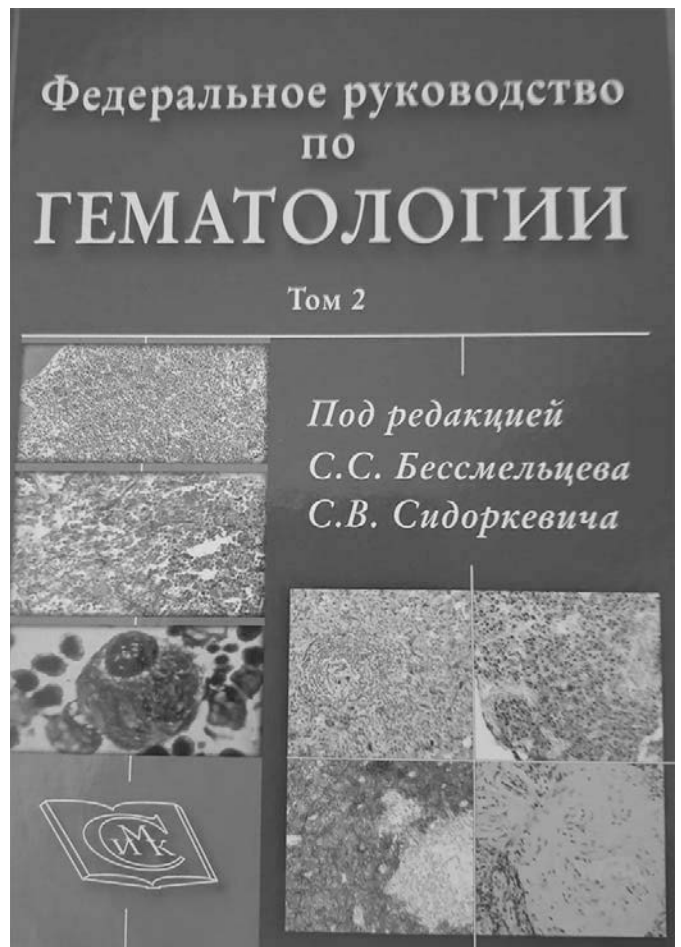
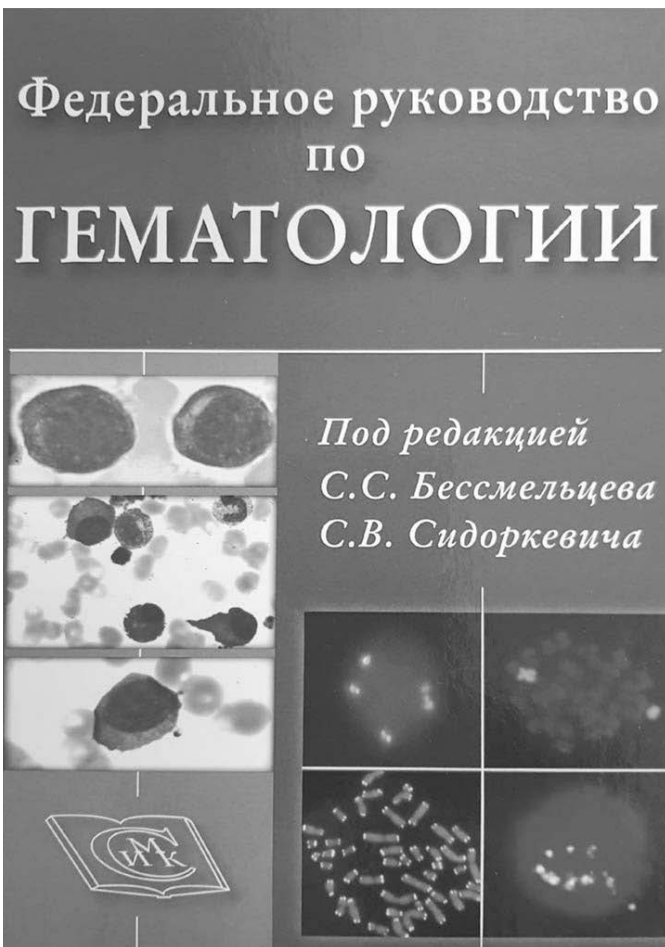
Во втором томе Федерального руководства по гематологии изложены аспекты клинической онкогематологии. С современных позиций рассматриваются такие опухоли системы кроветворения, как множественная миелома и болезнь Вальденстрема, амилоидоз, хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз и атипичный хронический миелолейкоз, а также Rh-негативные миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия) и системные мастоцитозы. Описаны особенности их классификации, диагностики. Рассматривается специальная терапия пациентов, основанная на результатах многоцентровых клинических исследований с приведением рекомендуемых программ лечения, включающих новые лекарственные препараты, которые обладают таргетным воздействием на опухолевые клетки. Представлены этапы и эффективность аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при опухолевых заболеваниях системы крови.

Издание рассчитано на врачей-гематологов, трансфузиологов, терапевтов, педиатров, иммунологов, врачей по клинической лабораторной диагностике, научных сотрудников, а также клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Федеральное руководство по гематологии можно заказать:

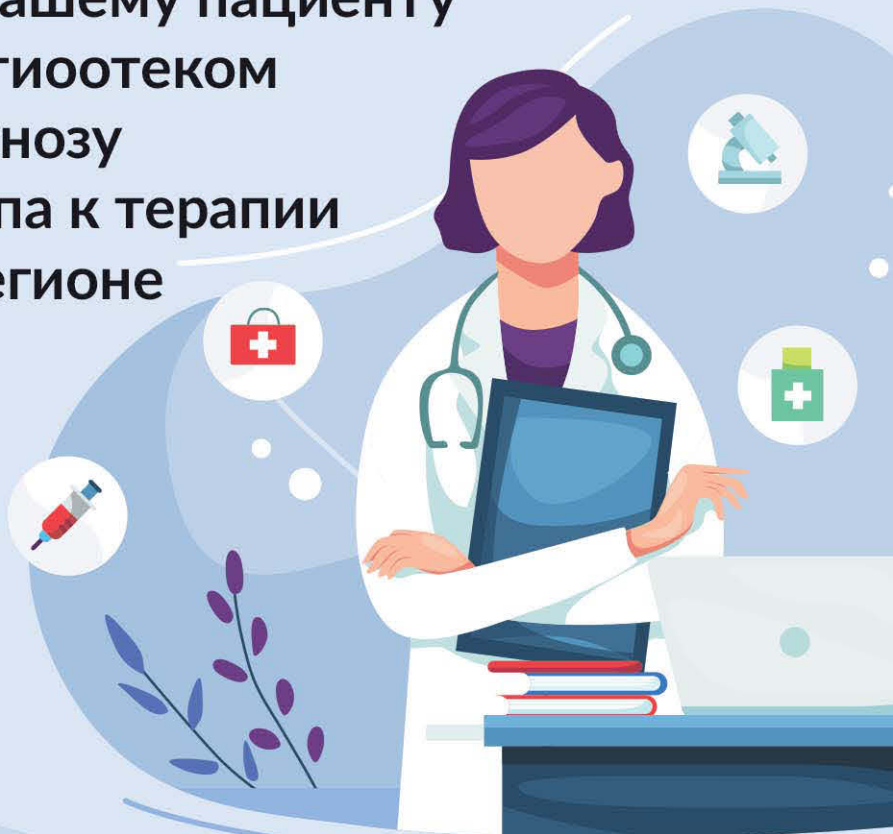
<https://endoexpert.ru/shop/meditsinskie-knigi/federalnoe-rukovodstvo-po-gematologii/>





Узнайте, как помочь вашему пациенту с наследственным ангиоотечком сократить путь к диагнозу и обеспечению доступа к терапии конкретно в вашем регионе

 e-Компас



## В чем преимущества «e-Компаса»?



Первый и единственный инструмент компании Такеда, который содержит исчерпывающую информацию о доступе к терапии и поддержке пациента на региональном уровне



Универсальный маршрутизатор на всем пути от диагностики до финансирования инновационной терапии как для пациентов, так и для врачей



Удобный консолидатор научной информации для принятия взвешенного решения по выбору и адаптации тактики лечения

Для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

Реклама

VV-MEDMAT-105216, май 2024

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:  
119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.  
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: + 7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru

