

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>



**Для цитирования:** Шуваев В.А. Обзор 2-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология 2023;18(4):25–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>

**For citation:** Shuvaev V.A. Review of the 2<sup>nd</sup> day of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format “Achievements, problems and prospects in hematology”. Treatment and diagnosis of patients with hematological malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):25–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-25-50>

# Обзор 2-го дня II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии»

## Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями

16–17 июня 2023 г., Коломна

*16–17 июня 2023 г. в Коломне (Московская обл.) состоялась II Научно-практическая конференция в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии», организованная Ассоциацией гематологов Московской области. В ходе конференции ведущими отечественными гематологами были представлены актуальные сведения о современных достижениях в области диагностики и терапии широкого спектра болезней и новообразований системы крови, а также о проведении научных исследований и правовых аспектах при лечении данных заболеваний. Особенности докладов были их практическая направленность и обмен опытом с участниками конференции. Второй день конференции открылся сессией «Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями».*

Открыл 2-й день конференции доклад «Многочлеточная резистентность клеток острого миелоидного лейкоза *in vitro*: механизмы и клинические корреляции», представленный Р.С. Фадеевым. Докладчик описал характеристику планарных и трехмерных клеточных культур, подчеркнул роль градиентов в культурах.

Сфероидные культуры клеток — клиническая модель многоклеточной резистентности в бессосудистых участках солидных опухолей. Культуры гемопоэтических клеток по сути являются суспензией, образование сфероидных культур из них требует определенных технических действий. Вместе с тем такие сфероидные гемопоэтические клеточные культуры могут повторять расположение плотно упакованных клеток в костном мозге в случае бластного криза или острого лейкоза. При этом их резистентность к действию цитостатиков многократно возрастает. В условиях многоклеточной резистентности происходит не только повышение секреции цитокинов, конституционально присущих этим клеткам, но и появление *de novo* цитокинов,

хемокинов и ростовых факторов, которые этим клеткам не присущи. При иммунофенотипировании и оценке внутриклеточного монооксида азота выявлены новые маркеры, которые в норме не характерны. В этих условиях происходит изменение микроокружения клеток, которое в свою очередь может влиять на их свойства. Полногеномное секвенирование РНК с использованием баз данных показало, что в условиях многоклеточной резистентности в клетках происходит активация провоспалительных сигнальных путей как известного транскрипционного пути NF-κB, так и STAT-сигналинга транскрипционных факторов, а также ответов на интерферон α и интерферон γ. Анализ дифференциальной экспрессии генов, характерной именно для этого состояния многоклеточной резистентности, показал, что 92 гена могут быть с усиленной экспрессией и 29 генов — с пониженной экспрессией. Результаты анализа этих генов с помощью известных баз данных показали, что происходит активация провоспалительных каскадов, связанных

с метаболизмом, в том числе со стероидами и кетостероидами. Уменьшенная экспрессия сопряжена с противовоспалительными каскадами, что в принципе характерно, так как при активации воспаления подавляется противовоспалительная активность.

Для идентификации молекулярных мишеней выделены 3 гена-концентратора (Hub), т. е. гены, которые важны для формирования всех межмолекулярных связей, – *TNF* (фактор некроза опухоли), *ITGAX* (интегрин  $\alpha X$ ) и *SREBF1* (фактор, индуцирующий выработку стероидов).

Поскольку ключевым является фактор некроза опухоли, была проведена оценка, насколько он может приводить к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa B$ . В результате установлено, что действительно происходит активация этого фактора, кроме того, под контролем транскрипции данного фактора находится порядка 300–400 генов, которые активированы в этих клетках. Таким образом, очевидна молекулярная основа воспаления, которая непосредственно определяется активацией NF- $\kappa B$ . Защита опухолевой клетки обусловлена 2 семействами генов или белков: IAP и BCL-2. При построении пути взаимодействия между 3 генами (NF- $\kappa B$ , IAP и BCL-2) получено, что они не только взаимодействуют друг с другом, но и могут коэкспрессироваться. Это говорит о том, что эти гены и механизмы защиты могут быть напрямую вовлечены в формирование клеточной резистентности.

С помощью базы данных не выявлено ассоциации гена *TNF* с течением острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и мутациями других генов, тогда как ген *ITGAX* достоверно коррелирует с течением ОМЛ, снижая выживаемость. При этом показано, что точечные мутации, инсерции и делеции этого гена могут участвовать в прогнозе данного заболевания. Ген *SREBF1* также высокоассоциирован с течением ОМЛ.

Таким образом, представленная модель (больше биомедицинская) может отражать, что происходит в клетке *in vivo*. ОМЛ ассоциирован с воспалением, и костный мозг при этом заболевании представляет собой хронически поврежденную ткань, в которой выражено опухолевое или опухолево-ассоциированное воспаление.

Аналогов данной модели нет. И с использованием этой достаточно простой и дешевой модели можно в какой-то степени симулировать то, что происходит с опухолевыми клетками в костном мозге при ОМЛ. Обобщая, можно сказать, что эти клетки формируют уникальное опухолевое микроокружение, состоящее из цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, приобретают воспалительный фенотип. Затем эти цитокины путем аллокринной или аутокринной (в данном случае паракринной) регуляции приводят к активации классических STAT-зависимых и NF- $\kappa B$ -зависимых сигнальных путей, под промотерными участками которых располагаются гены защиты. Это может дать основу для дальнейшего понимания того, как биологи

могут помочь в лечении ОМЛ и увеличении 5-летней выживаемости больных. В дальнейшем можно использовать человеческие *in vitro/ex vivo* модели, воспроизвести тканевое микроокружение (принципиально формирование «нишевости» – уникального взаимодействия клеток с микроокружением) и выполнить высокосолежательный и высокопроизводительный скрининг на этих клетках в условиях перспективных лекарственных препаратов.

Следующий доклад «Основы канцерогенеза как ключ к новым направлениям поиска лекарств» представил С.А. Румянцев. Исторически сложилось представление о том, что наличие инфекции при опухолевых заболеваниях ухудшает прогноз не только из-за того, что препятствует выполнению терапевтического плана, но и в связи с усилением метастазирования, повышением резистентности. Докладчик представил механизмы взаимодействия опухолевой клетки с иммунной системой. Опухолевые клетки синтезируют перечень хемокинов, которые рекрутируют клетки крови из костного мозга в опухолевую ткань, в комплексную нишу, и по сути обучаются в сторону иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток, выстраивая платформу, которая блокирует иммунную систему. Также опухоль имеет собственную патологическую стромальную структуру, которая участвует в формировании резистентности и рецидивов. Стромальные клетки внутри опухоли поддерживают рост, миграцию, инвазию опухолевых клеток, приводя к продолженному росту и метастазированию. Хемокиновые очаги в отдаленных органах также способствуют рекрутированию клеток и формированию метастазов. Опухолевые клетки прямо или косвенно способствуют ангиогенезу. Таким образом, микроокружение опухоли защищает раковые клетки от действия лекарственных препаратов и снижает их проникновение, образуя защитную капсулу. В последнее время эта защитная капсула является мишенью при разработке новых лекарственных препаратов, действующих не на опухолевую клетку, а на факторы, которые позволяют этой клетке жить и развиваться.

Одно из этих направлений – ось CCL5/CCR5, хемокиновый каскад, который в настоящее время рассматривается как один из проводников опухолевого роста и становится мишенью для лечения не только при иммунодефиците. CCR5 является трансмембранным рецептором, посредником и стартером многих сигнальных каскадов (CCL3, CCL4, CCL5 и CCL8). Эти пути связаны с активацией NF- $\kappa B$ . CCR5 экспрессирован на большом количестве клеток, играя основную роль в воспалительной реакции, фактически направляя клетки к очагу воспаления. Совместная экспрессия CCR5 с CD38 приводит к более быстрому и активному росту опухолевой ткани. Также это основной рецептор вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Этот же путь задействован в персистенции ВИЧ и развитии клинических проявлений инфекции – синдрома при-

обретенного иммунодефицита (СПИД). Гиперэкспрессия CCR5 была обнаружена при многих опухолях человека и может быть следствием онкогенной трансформации вследствие «обучения» нормальных рекрутированных клеток либо накопления исходно «обученных» клеток внутри опухоли для противодействия иммунному ответу.

Роль оси CCL5/CCR5 в прогрессии опухоли многогранна: усиление роста опухоли и дегенерации соединительной ткани путем активизации матриксных металлопротеаз, увеличение миграции опухолевых клеток. CCR5<sup>+</sup> – стволовые опухолевые клетки, которые значительно более активно пролиферируют, что связано с повышенной репарацией ДНК после воздействия препаратов (доксорубин) или лучевой терапии. Секретируемый опухолевыми клетками и микроокружением CCL5:

- снижает цитотоксическую активность химиотерапии;
- стимулирует поглощение питательных веществ;
- способствует миграции эндотелиальных клеток с образованием новых микрососудистых пулов;
- привлекает нормальные клетки для выстраивания опухолевого микроокружения.

Роль оси CCL5/CCR5 изучалась с помощью ингибирования антагонистами, подавления экспрессии антителами и функционирования генов на животных моделях. Препараты для лечения ВИЧ-инфекции оказывали серьезное противоопухолевое действие, влияя на эту рецепторную ось, которая фактически не имеет отношения к зарождению, трансформации и развитию опухоли. Эффективность воздействия на эту ось в моделях была исследована и для других препаратов при остром лимфобластном лейкозе, ОМЛ, лимфоме Ходжкина, множественной миеломе (ММ). В настоящее время проводятся клинические испытания ингибиторов CCR5 для лечения онкологических заболеваний, в том числе гематологических опухолей в различных вариантах.

Изучение процессов ВИЧ-инфицирования через путь CXCR4/CCR5 дает нам новое понимание функционирования иммунной системы и возможности поиска лекарственных препаратов.

Доклад **А.Б. Зулькарнаева** «Принципы проведения инициативных исследований» был посвящен планированию, проведению собственных исследований и представлению их результатов. Наука должна менять мир к лучшему путем транслирования результатов научных исследований с хорошей методологией в клинические рекомендации и далее в практическое применение. Как правило, это результаты не одного исследования, а обобщения нескольких в виде метаанализа. В ряде случаев условие хорошей методологии не соблюдается, что приводит к «научному браку». В настоящее время более 50 % исследований не воспроизводятся самими авторами, более 60 % не воспроизводятся другими авторами.

Первый и самый важный принцип, которому должны следовать молодые ученые, – четко сформу-

лировать исследовательский вопрос. Как правило, исследование начинается без четкого плана и перечень методов обследования и вопросов меняется уже по ходу исследования. Так не должно быть. Следует формировать исследовательский вопрос по критериям PICO (популяция, вмешательство, группа сравнения, результат). В отечественных исследованиях часто предполагается сравнительный анализ методов лечения, трансформирующийся в цель. К сожалению, как правило, не проводится определение размера эффекта, т. е. формулирование гипотезы о том, что применение препарата А при сравнении с препаратом Б при лечении заболевания X уменьшает частоту развития осложнений на Y процентов. Но такая гипотеза должна быть в каждом научном исследовании.

Второй принцип – четко определить клинические точки. Например, изучать концентрацию тромбоцитов можно разными способами: определять уровень тромбоцитов на конец курса, оценивать динамику, долю субъектов, которые достигли определенного уровня тромбоцитов. Для каждой из этих конечных точек поразному оценивается эффект и рассчитывается размер выборки. При выборе конечных точек достаточно ориентироваться на схожие исследования. Также в рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейского агентства лекарственных средств указано, что исследователям желательно использовать в качестве конечных точек. Представлены 3 различных варианта анализа динамики одних тех же показателей, имеющих разные выводы в зависимости от применяемого метода. Статистику следует привлекать на этапе планирования исследования. Если исследование хорошо спланировано, вполне возможно при анализе обойтись без нее. Однако грамотно спланировать исследование без биостатистики крайне сложно.

Третий принцип – хорошо описать дизайн исследования. Это является проблемой отечественных академических исследований в отличие от коммерческих рандомизированных клинических исследований. Не бывает качественного исследования без хорошо написанного протокола. Протокол исследования пишется по определенным правилам, они представлены на сайте [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org). На нем имеются рекомендации более чем для 100 типов исследований. Для описания клинического примера в различных областях есть 8 рекомендаций. Если выполнить весь рекомендуемый план действий, можно избежать ряда ошибок в исследовании. При проведении диссертационного исследования, как правило, утверждается его протокол. Само исследование обычно состоит из 4–5 задач, каждая из которых является отдельной частью исследования со своей частью протокола. В зависимости от задач (например, оценка распространенности или заболеваемости) исследования будут отличаться. Большие фармацевтические фирмы всегда публикуют протоколы своих исследований. Если опубликовать

протокол своего инициативного исследования, при описании результатов можно будет показать, что представлено именно то, что планировалось.

Четвертый принцип – расчет объема выборки. Нередко расчет выборки приводит к изменению либо первичных конечных точек, либо целевой популяции исследования, что кардинально меняет выводы. Докладчик представил 2 примера. В первом при исследовании эффективности лечения инфаркта миокарда формирование специфических критериев включения изменило частоту возникновения событий интереса. В другом примере расчет выборки при гипотезе отсутствия различий в показателях безопасности выявил минимальный объем выборки в 1000 пациентов. Эта задача была исключена из вторичных конечных точек исследования.

Особыми считаются исследования эквивалентности, доказывающие отсутствие различий между разными методами. Это гораздо сложнее, чем доказывать наличие различий. Необходимо учитывать заранее, что конкретно будет исследовано.

Еще одним принципом проведения исследования является учет возможных источников смещения (bias). Даже если исследование хорошо спланировано и проведено, без учета возможных источников искажения можно получить ложные результаты.

Приведем пример. Цель исследования – разработать прогностическую модель. У сидящих в зале гематологов определяем 10 различных признаков и строим статистическую модель, которая с высокой вероятностью предсказывает, какую окрошку (на кефире или на квасе) любят гематологи. Но если из зала уйдут гематологи и войдут нефрологи, эта модель работать не будет. Таким образом, чтобы модель предсказывала, требуется внешняя валидация.

Другой пример, когда не учитываются методологические особенности используемых статистических методов. Например, метод Каплана–Майера содержит допущение о неинформативном цензурировании, при котором причина выбытия пациента из исследования не связана с исходом интереса. Если пациент в ходе исследования влияния лечения препаратами на выживаемость умрет не от заболевания, а от осложнения изучаемого препарата, такое цензурирование будет информативным и анализ проведен неверно.

Кроме того, часто встречается источник смещения immortal bias. Его суть заключается в том, что статус пациента, на основании которого он относится к исследуемой группе, должен быть определен в точке 0 и меняться не может. Например, оценка различных методов лечения по сравнению выживаемости пациентов, у которых на фоне терапии разовьется или не разовьется событие (реакция «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата), некорректна и может приводить к искажению результатов. Не всегда это искажение может быть исправлено с помощью дополнительного анализа (landmark и др.). И далеко

не всегда в исследовании будет получен ответ на поставленный вопрос, но тем не менее результаты могут быть востребованы медицинским сообществом.

**Ю.Ю. Чуксина** представила доклад «Т-регуляторные клетки при гематологических заболеваниях» и показала результаты исследования на моделях В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и иммунной тромбоцитопении. В регуляции иммунного ответа на опухолевые клетки и аутоиммунных процессов существенную роль играют субпопуляции регуляторных CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, NK-, Т-клеток. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127 – наиболее изученная популяция Т-регуляторных клеток. Существует деление Т-регуляторных клеток на естественные (вырабатываемые в тимусе) и индуцированные. Описано несколько популяций регуляторных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, способных подавлять пролиферативную и цитотоксическую активность Т-клеток-эффекторов. Супрессорная активность CD8<sup>+</sup>-Т-клеток была продемонстрирована при различных аутоиммунных заболеваниях у экспериментальных животных и человека. Особый интерес представляют CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>-Т-клетки, не экспрессирующие основной костимулирующий рецептор CD28, который необходим для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов. Дендритные клетки – очень важное звено в формировании центральной и периферической толерантности, при которой затрагиваются различные молекулярно-клеточные механизмы, что приводит к индукции натуральных и периферических Т-регуляторных клеток. Механизмы, которые Т-регуляторные клетки используют для контроля иммунных процессов: контактные, гуморальные, антигенспецифические, неспецифические. В целом эти механизмы нарушают презентацию антигенов, вызывают анергию Т-эффекторов или запускают антигенспецифическую индукцию Т-регуляторных клеток.

Целью исследования было провести оценку адаптивного клеточного иммунитета у пациентов с ХЛЛ в сопоставлении с данными клинического и иммунологического мониторинга в условиях применения различных ритуксимабсодержащих режимов иммунохимиотерапии. Обследованы 60 больных ХЛЛ, ранее не леченных или имеющих резистентность к предшествующим курсам химиотерапии. У 43 % пациентов была диагностирована II стадия заболевания, у 57 % – III и IV стадии. Пациенты были обследованы до начала и после проведения 6 курсов индукционной терапии по схеме R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид), в процессе поддерживающей терапии ритуксимабом в течение 2 лет, а также при проведении лечения бендамустином и ритуксимабом. Методом иммунофенотипирования оценивались количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессия активационных и костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным

фенотипом. Были использованы результаты аналогичного обследования 20 практически здоровых лиц. После индукции ремиссии терапии по схеме R-FC и достижения полного ответа было снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов за счет уменьшения Т-хелперной, цитотоксической популяции и количества НК-лимфоцитов. У больных с рецидивами/резистентностью на фоне терапии ритуксимабом и бендамустином наблюдались еще более глубокое угнетение параметров иммунной системы также за счет снижения Т-хелперной, цитотоксической популяции и количества НК-клеток и высокий уровень активации Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). Были исследованы Т-регуляторные клетки с различным фенотипом у больных ХЛЛ на фоне терапии R-FC и поддерживающей терапии ритуксимабом. Количество Т-регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> не отличалось от нормальных значений при достижении частичной или полной ремиссии. На фоне проведения поддерживающей терапии ритуксимабом количество Т-хелперов 2-го порядка по маркеру CD294 было резко снижено. Уровень лимфоцитов с супрессорной активностью CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, показатели периферических Т-регуляторных клеток сохранялись значительно повышенными при данных видах терапии, даже при достижении ремиссии. У больных с рецидивами/резистентностью, получавших терапию ритуксимабом и бендамустином, до начала лечения уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> был увеличен, затем снижался до показателей здоровых лиц. Однако сохранялось увеличенное количество Т-регуляторных клеток CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>. При достижении ремиссии возрастало количество положительных по CD28 цитотоксических лимфоцитов. Несмотря на достижение полной ремиссии, у пациентов с ХЛЛ сохранялось значительное снижение абсолютного количества Т- и НК-лимфоцитов как факторов адаптивного врожденного иммунитета. Длительная терапия ритуксимабсодержащими режимами приводит к угнетению Т-хелперов 2-го порядка, регулирующих функцию эффекторных цитотоксических Т- и В-лимфоцитов. В структуре CD8<sup>+</sup>-популяции Т-лимфоцитов преобладают клетки с супрессорной активностью CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, являющиеся индуцированными Т-регуляторными клетками. Возможно, именно эта популяция играет роль в развитии толерогенных иммунных механизмов.

Докладчик также представила предварительные данные по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Иммунологическое исследование было проведено 12 пациентам с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Оценивались количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессия костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным фенотипом. Сравнивались показатели пациентов с таковыми у практически здоровых лиц. Основные

субпопуляции лимфоцитов не отличались от нормальных значений. Получено значительное снижение количества Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но повышение количества клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, костимулирующих молекулу CD28. Исследования в этом направлении продолжаются.

**И.С. Фадеева** представила доклад «Принципы развития ориентированных (use-inspired) биомедицинских исследований и разработок для решения ключевых проблем гематологии». В отечественной современной биомедицинской науке существует полное заимствование разработок для диагностики и персонализации терапии. Наблюдается тотальное отсутствие собственных технологий, в связи с чем в международном научном пространстве Россия оставила отрицательный научный след. При этом наблюдается раздробленность гиперспециализированных областей науки, не существует единого информационного поля. Так, клиницисты, биологи, химики не взаимодействуют между собой. Нет исходно общей деятельности, проработанных проектов, систем коммуникации, образовательных программ. Нет ясных задач клинической практики и реальных предложений от академических разработчиков. Нет понимания бизнесом занимаемой ниши, поскольку гораздо проще перепродать, чем создавать что-то собственное.

Докладчик представила историческую справку развития отечественной науки:

- В дореволюционной России существовало 11 университетов, в которых разработки велись мультидисциплинарно.
- В советский период в связи с необходимостью быстрой подготовки большого числа специалистов университеты были разделены на множество организаций. Первоначально это дало ожидаемый эффект.
- С 1986 г. российская наука стала «умирать». В настоящее время Россия занимает только 2 лидирующих места в мире — по бессмысленности бюджетных вложений в науку и оттоку исследователей из науки.
- В настоящее время в мире существует тенденция проведения не только отдельных, но и типовых исследований, объединяются города и страны. Превосходящие точки роста — это объединения нескольких стран.

Однако сейчас ситуация сложнее, чем представляется. Что такое исследовательская деятельность? Это процесс, результатом которого становятся факты и технологии. На него давят вызовы, и нельзя быть застрахованными от пандемий, всегда есть определенная повестка. Привычный процесс, который конвертирует что-то неизвестное к возможно готовому потенциальному использованию, уже утратил свою актуальность. Исследовательская деятельность безгранично усложняется.

Мы живем в контексте четвертой парадигмы, когда данных огромное количество и они приобретают все большую ценность. Данные сами по себе безгранично важны. Исследователи публикуют положительные результаты, но не отрицательные, что является серьезной ошибкой. В итоге исследователи в мире повторяют одни и те же эксперименты в большом количестве. Гонка за положительными результатами делает невозможным огромным количеством данных.

Четвертая парадигма постулирует, что данные представляют собой безграничную ценность и человечество их обработать не может, все дело за искусственным интеллектом. Наша задача эти данные в систему искусственного интеллекта поставлять.

Существует еще понятие закона ускоряющейся отдачи. Текущий XXI век соответствует 2 тыс. годам технологического развития. Мы живем в мире, когда не можем догнать собственное технологическое развитие. Люди как ценная единица обрабатываемой информации должны объединяться с искусственным интеллектом и всеми технологиями в мире. При этом после запуска информацию не остановить. Мы живем в безостановочном процессе.

Таким образом, исследовательская деятельность усложняется и необходимо пересматривать, как она должна быть устроена. Обычный процесс, конвертирующий неизвестность/неопределенность в нечто осязаемое/определенное и возможное к осознанному использованию, уже не работает, необходимо множество параллельных процессов. Особенно это актуально, когда для решения одной задачи требуется объединение усилий тысяч людей. Наука в настоящее время должна быть социально и экономически эффективной.

Обычно науку разделяют на фундаментальную и прикладную, что привело к непреодолимой пропасти между «башнями из слоновой кости». Это разделение утопично, снижает результативность научной деятельности. Естественно, наука является единой и неделимой, современная управленческая практика выделяет 3 направления исследовательской деятельности: квадрант Бора (фундаментальное), квадрант Эдисона (прикладное), квадрант Пастера (пользователь-ориентированное).

Квадрант Бора — это наука ради науки, когда накопление знаний со временем собирается в какой-то результат.

Квадрант Пастера является объединяющей областью формирования новых возможностей. Если работать в этой области, то из фундаментальной области (области поиска) можно найти недостающие части, а прикладная область является областью овеществления, тогда в этом поле мы едины.

Сейчас в мировом научном сообществе активно развивают работы из квадранта Пастера. В этом случае происходят трансформационные исследования, создаются альянсы, огромные научные программы. Процесс

научной деятельности должен быть направляемым, он не должен отдаваться на откуп ученым и быть управляемым директивно, надо всего лишь создать точку интереса. Основные разработки, технологии, инновации были созданы в лабораториях транснациональных корпораций, которые давали больше результатов, чем научное сообщество. Все хорошее, что мы имеем сейчас, было создано работой из квадранта Пастера. Обычная линейная модель инноваций уже не работает, необходимо создавать определенную экосистему, в которой люди будут работать вместе, чтобы получать необходимые результаты. Транснациональные корпорации сейчас свернули эту научную работу, так как оказалось, что вместо создания собственных технологий дешевле покупать готовые.

В настоящее время осталось только одно оборонное агентство DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency). Сейчас это самая эффективная научная структура в мире. Благодаря этому агентству была создана платформа вакцин на основе РНК (Moderna/Pfizer). Смысл DARPA состоит в создании очень сбалансированного сфокусированного нетворкинга, когда необходимо браться всегда за что-то большее, что возможно при объединении усилий. Также всегда есть кто-то, кто берет на себя больший риск, в результате чего у исследователей «развязываются руки» и они становятся более смелыми. Обычный научный процесс — это хаотичные исследовательские движения, когда отдельный исследователь решает свою задачу и ждет, что кто-то будет выполнять другую без единого вектора движения. DARPA делает противоположное: берется необходимый результат, разворачивается на большое количество частей, которые раскладываются на составляющие и раздаются людям в меру их компетенции, чтобы они отвечали за маленькие части большого проекта. Данный процесс называется «принцип конечной игры».

В гражданской науке создают подобные организации, например DNCT (Distributed Network of Cooperating Teams) — система распределенных сотрудничающих команд, по анализу работы которой сформирован альянс HIBAR (Highly Integrative Basic And Responsive Research), подписавший в 2018 г. соглашение с NIH (National Institutes of Health). Направление работы HIBER аналогично DARPA — исследования, сразу учитывающие все необходимые условия, положительные критерии и способы реализации крупных прорывных проектов. В мире сейчас создается много агентств, подобных DARPA, небольшого формата. В политике ведущих стран мира это уже вкладывается в фонды финансирования, при этом большая часть бюджета — на трансляционные исследования.

Приняты меры научного менеджмента и улучшения разработок. Министерству науки и образования предложено создание рекурсивной самоуправляемой экосистемы или сообщества (по типу HIBAR, DNCT, ISRN (Improvement Science Research Network)). Это

необходимо для выявления первоочередных и долгосрочных потребностей и трудностей в области гематологии, сети исследовательских компетенций и заделов академического научного сообщества, запросов и мощностей реального бизнеса для трансформации полученных сведений в конкретные проекты по «принципу конечной игры», чтобы исследователи действительно делали что-нибудь качественно, а не транслировали зарубежные разработки. Трансляция в России зарубежных прорывных исследований происходит с опозданием в 25–30 лет.

Этот проект достаточно хорошо проработан, получил 1-е место в конкурсе. Для начала необходимо создание ассоциации гематологов. Первое, что необходимо и чего не хватает клиницистам, – это сбор данных и анализ контекстов в клинической онкогематологии. Второе – сбор данных и анализ контекстов в реальном бизнесе, академической научной среде, которая может не видеть конечную задачу. Должен быть тот, кто по «принципу конечной игры» раздаст эти задачи. Наконец, нужна проработка фреймворка, т. е. некой проприетарной системы, где каждый может включиться и передать необходимые данные, запросы, трудности и т. д.

**Е.И. Желнова** представила доклад «Терапия множественной миеломы после трансплантации». В России существует тенденция роста заболеваемости ММ и смертности от нее. Возможно, увеличение заболеваемости связано с улучшением диагностики и лечения. Почти 50 % пациентов с ММ после постановки диагноза живут 5 лет, а некоторые – 10 и 15 лет.

Выделены разные периоды, которые позволили по-другому смотреть на эту болезнь. Конечно, это появление ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. С 2023 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) для больных-кандидатов на трансплантацию в качестве 1-й линии терапии рекомендован курс Dara-KRd (даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон). Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику новых препаратов и режимов, на протяжении 40 лет обсуждается проведение трансплантации костного мозга.

Первый вопрос, на который отвечает врач, является ли больной ММ кандидатом на трансплантацию. Терапия не сильно редуцировалась: сначала идет этап индукции, затем – консолидация, сбор клеток, трансплантация и длительная поддержка. В настоящее время моноклональные антитела и иммуномодуляторы используются в 1-й линии терапии и на более ранних этапах. Однако при применении этих препаратов наблюдаются некоторые проблемы.

Первая проблема – снижение качества сбора стволовых клеток для трансплантации, поскольку иммуномодуляторы вызывают некий склероз стромы и микроокружения. Чтобы собрать стволовые клетки, применяется такой препарат, как плериксафор, стоимость которого высока. Из-за высокой стоимости моноклональ-

ных антител и плериксафора стоимость терапии первичной ММ становится очень высокой, в связи с чем ее не могут себе позволить большинство не только российских, но и зарубежных клиник, даже в странах с высоким уровнем доходов.

Вторая проблема – резистентность. Возможно, резистентность вызывает более раннее использование моноклональных антител. Ключевым образом на резистентность влияет и поддерживающая терапия. В рекомендациях прописано, что поддерживающая терапия применяется до прогрессирования. Если у пациентов, получающих леналидомид 4,5–5 лет, не наблюдается прогрессирование, препарат не отменяется из-за риска развития рецидива. ММ – это хроническое, очень гетерогенное клональное заболевание. Трансплантация – этап, который показан только в 1-й линии, после нее пациент может прожить более 5 лет с постоянной терапией рецидива.

Целью доклада не было убедить в необходимости проведения трансплантации в 1-й линии терапии. Для выживаемости пациента важно, когда произойдет рецидив после трансплантации. Прогноз при ранних рецидивах более неблагоприятный, чем при рецидиве после поддерживающей терапии. В рекомендациях, в том числе Минздрава России (опубликованы в 2020 г., готовятся новые рекомендации), сказано, как лечить рецидивы. Отличие российских рекомендаций заключается в том, что в них не представлены современные схемы терапии. На это есть объективные причины. Во-первых, не всегда новые препараты доступны в ежедневной практике. Во-вторых, нет сомнения, что эффективнее применение 3, а не 2 препаратов. С 2015 г., когда были открыты моноклональные антитела, использование 3 препаратов превалирует вне зависимости от того, получает больной терапию 1-й линии или по поводу 1-го и последующего рецидива. В следующей схеме будут применяться уже 4 препарата, поскольку миелому следует лечить препаратами с разными механизмами действия. Непрямое сравнение показывает приблизительно равную эффективность различных схем тройной комбинированной терапии.

Нет сомнения, что при развитии рецидива следует назначать пациенту моноклональные антитела. В исследовании POLLUX моноклональное антитело даратумумаб показало преимущество, особенно в терапии раннего рецидива ММ, в показателях выживаемости в группах раннего и позднего рецидивов. Известно, что схема Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) эффективна. Однако что делать, если пациент получал леналидомид на этапах индукции, поддерживающей терапии, при рецидиве и имеет резистентность к препарату? Результаты всех исследований моноклональных антител с ингибиторами протеасом показали, что до 20 % больных имеют резистентность к леналидомиду. У таких пациентов хуже показатели выживаемости и ответ на терапию, которую можно им назначить. Есть 2 варианта курсов терапии, в которые не включен

леналидомид. Один из них не зарегистрирован для лечения в 1-й линии рецидива после трансплантации. Однако эти схемы назначают, если нет сомнения, что они позволят добиться стабилизации заболевания и продолжительность жизни пациентов будет более 5 лет.

Одно из исследований такой терапии с новым ингибитором протеасом карфилзомибом – CANDOR. Результаты этого исследования показали, что более 50 % пациентов достигают ответа и стабилизации заболевания и проживают более 2 лет. В исследовании IKEMA, изучающем моноклональное антитело изатуксимаб в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd), продемонстрированы аналогичные результаты: эффективность назначения триплета с моноклональным антителом при рецидиве после трансплантации. При этом все 3 моноклональных антитела эффективны и зарегистрированы для применения с помалидомидом и дексаметазоном. Так, в исследованиях ELOQUENT-3 (Elo-Pd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон)), APOLLO (Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон) и ICARIA (Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон)) показаны хорошие результаты лечения, даже у пациентов с резистентностью после нескольких линий терапии.

В 2021 г. международная группа IMWG (International Myeloma Work Group) выпустила рекомендации по лечению при развитии резистентности к моноклональному антителу даратумумабу. На сегодняшний день в арсенале врача имеются эффективные препараты для лечения пациентов, даже после рецидива ММ и при развитии резистентности. Терапию нужно проводить как можно раньше и точно с использованием 3 препаратов.

Конференция продолжилась лекцией **О.А. Рукавицына** «Истинная полицитемия. Современные тенденции диагностики и терапии». Миелопролиферативные заболевания традиционно разделяют на хронический миелолейкоз и другие (Ph-негативные). W. Dameshek разделил Ph-негативные миелопролиферативные заболевания на 3 нозологические формы: первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ИП) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ). Эти заболевания сходны патогенетически, и лекарственные препараты для их лечения одинаковы, поэтому правильно рассматривать эту группу в совокупности, в отличие от Ph-позитивного хронического миелолейкоза. На рубеже XX–XXI веков продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом составляла 3,5 года. Сейчас продолжительность жизни таких пациентов аналогична таковой в общей популяции благодаря открытию таргетного препарата.

Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания представлены ПМФ, ИП и ЭТ. При ИП часто возникают мутации гена *JAK2*, а также другие мутации. Они приводят к гиперплазии кроветворения, которая носит патологический характер и является аномальной. ИП – редкое заболевание. Первичная заболеваемость составляет 0,4–2,8 на 100 тыс. населения,

распространенность – 4–30 на 100 тыс. населения. С возрастом заболеваемость растет, средний возраст пациентов при постановке диагноза ИП составляет около 60 лет. Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Медиана выживаемости составляет 14,1 года. Признаки ИП хорошо известны – эритроцитоз, лейкоцитоз и тромбоцитоз. Симптомы ИП многообразны. Наиболее частыми и выраженными являются кожный зуд, возникающий после контакта с теплой водой, сложно купируемый и значительно нарушающий качество жизни, и гепатоспленомегалия. Характерно, что заболевание протекает медленно и даже бессимптомно, потом у большинства пациентов появляются слабость и кожный зуд. Пациенты отмечали, что заболевание влияет на разные аспекты их жизни, что существенно ухудшало ее качество. Полнокровие, или плетора, – типичный симптом заболевания, может быть плетора кистей рук, которые значительно отличаются от кистей здоровых людей. Наблюдается эритромелалгия – временное покраснение подошв стоп и ладоней рук в сочетании с болевым синдромом. Имеют место общие системные симптомы, такие как слабость, потливость, лихорадка, снижение массы тела, что связано с активизацией цитокинов. Отмечаются нарушения зрения, расстройства внимания и другие симптомы. Осложнения ИП в основном связаны с нарушением тока крови по сосудам: микрососудистые (мигрень, нарушение зрения и прочие неврологические признаки) и макрососудистые (тромбозы (инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии)) осложнения. Уровень гематокрита является ключевым маркером, на который надо обращать внимание. С повышением уровня гематокрита прогрессивно повышается риск тромбозов, являющихся основной причиной смерти пациентов с ИП. Также наблюдаются гиперурикемия, подагра, артериальная гипертензия, легочные осложнения. Патогенез тромбозов связан с повышением уровня гематокрита, и тут включаются связи между эндотелием и клетками крови, происходят агрегация, активация и запуск коагуляционного каскада. При наличии мутации гена *JAK2* риск тромбозов возрастает. Спленомегалия отмечается у половины пациентов как в дебюте, так и в исходе заболевания. Если в дебюте она развивается вследствие увеличенного количества эритроцитов, то в исходе заболевания возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения, что проявляется дискомфортом в левом подреберье, снижением аппетита, одышкой, также могут развиваться тромбозы. Вероятность спленомегалии увеличивается с течением болезни. Трансформация в ОМЛ происходит редко, при этом выживаемость составляет несколько месяцев. Также может быть трансформация в постполицитемический миелофиброз.

Кроме мутаций гена *JAK2* встречаются и другие мутации. Мутационный статус связан с прогнозом. Выживаемость может значительно отличаться. Диагностика ИП требует подтверждения миелопролиферативного заболевания и исключения других форм

(ПМФ, ЭТ). При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие миелопролиферативного заболевания у родственников, тромбозов, спленомегалии. Вопрос об обязательности выполнения трепанобиопсии костного мозга не столь однозначный. При уверенности в диагнозе данную процедуру можно не проводить. Из других исследований имеет значение определение уровней лактатдегидрогеназы и эритропоэтина. Диагностические критерии ИП Всемирной организации здравоохранения включают соответствие уровней гемоглобина и гематокрита, наличие трехростковой гиперплазии костного мозга (при выполнении) и мутаций гена *JAK2*. Существуют дифференциально-диагностические алгоритмы для исключения наличия вторичных и семейных эритроцитозов. Возраст старше 60 лет, мужской пол, сердечно-сосудистые осложнения (курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение, гиподинамия) являются факторами риска тромбозов. Лечение ИП, согласно данным параллельных опросов пациентов и врачей, преследует разные цели. Пациенты считают, что с помощью лечения можно замедлить прогрессирование заболевания, однако врачи знают, что нужна профилактика осложнений. Замедление прогрессирования заболевания в настоящее время невозможно, а профилактика осложнений и контроль симптомов достижимы. Излечение ИП возможно только с помощью трансплантации костного мозга, но ее не проводят, поскольку в настоящее время продолжительность жизни пациентов с ИП высокая на фоне терапии, направленной на профилактику осложнений. При этом риски, связанные с аллогенной трансплантацией, высоки и многообразны. Поэтому трансплантация для лечения хронической фазы ИП в настоящее время остается теоретической опцией.

Основными целями научных исследований улучшения лечения при ИП являются контроль симптомов, предотвращение развития тромбозов и бластной трансформации заболевания. Важный показатель при лечении ИП – уровень гематокрита, на каждую единицу повышения показателя приходится кратное увеличение частоты тромбозов и смертности. Методы лечения ИП – флеботомии или кровопускания, используемые много лет, – всегда эффективны. При адекватном профилактическом назначении антиагрегантов и антикоагулянтов пациентам риск тромбозов сведен к минимуму. Иногда возникает необходимость проводить циторедуктивную терапию, эффективность которой в соотношении с рисками бывает спорной. Поддерживающая симптоматическая терапия необходима всем больным. Рекомендуются препараты ацетилсалициловой кислоты, при их непереносимости – клопидогрел, которые эффективно снижают частоту тромбозов. Спленэктомия при ИП не проводится в связи с компенсаторным перераспределением крови в брюшной полости и развитием гепатомегалии, печеночной недостаточности. Абсолютными показаниями к спленэктомии

считаются угроза разрыва селезенки и нарушение прохождения пищи по кишечнику. Доступными терапевтическими опциями циторедуктивной терапии являются цитостатики гидроксимочевина, бусульфид (в настоящее время в России препарат отсутствует), руксолитиниб и препараты интерферона. Польза интерферона в виде снижения риска прогрессирования была показана только в отечественных исследованиях. Введение препаратов интерферона нередко сопровождается болями в мышцах и суставах, повышением температуры тела и некоторыми другими побочными явлениями, тогда как основной эффект влияния на проявления заболевания прогнозировать сложно. Механизм действия интерферона нуждается в более детальном изучении. Переносимость пегилированных форм гораздо лучше. Гидроксикарбамид в 1-й линии может назначаться всем пациентам и обычно имеет хорошую эффективность. Несмотря на многолетний опыт применения, точный механизм действия гидроксикарбамида неизвестен, в первую очередь он приводит к повреждению ДНК, что впоследствии стимулирует апоптоз. Нередкими побочными эффектами гидроксикарбамида могут быть боли в эпигастрии, цистит, язвенное поражение нижних конечностей.

При развитии резистентности назначается 2-я линия терапии, например руксолитиниб – ингибитор *JAK2*. За счет него таргетно достигается подавление пролиферации опухолевых клеток и снижение продукции различных цитокинов. Доза руксолитиниба для каждого больного подбирается индивидуально. Начальная доза составляет 10 мг 2 раза в сутки и корректируется индивидуально. Как при ПМФ, так и при ИП этот препарат не подходит для пациентов с анемией и тромбоцитопенией. По результатам рандомизированных клинических исследований сравнения руксолитиниба с лучшей доступной терапией (RESPONSE) было показано, что контроль гематокрита и гематологический ответ были лучше у тех, кто принимал руксолитиниб, по сравнению с лучшей доступной терапией. Руксолитиниб прерывает цитокиновый шторм и купирует системные симптомы. При применении руксолитиниба меньше частота тромбозов, что благоприятно влияет на продолжительность жизни. Резюме исследования RESPONSE состояло в том, что с использованием руксолитиниба можно достигнуть контроля гематокрита без флеботомии, уменьшения размера селезенки, снизить выраженность системных симптомов. Более глубокий анализ использования руксолитиниба при ИП, в том числе измерения аллельной нагрузки *JAK2V617F*, был проведен в исследовании MAJIC. По сравнению с лучшей доступной терапией руксолитиниб позволяет достигать снижения аллельной нагрузки и молекулярных ответов.

Доклад **В.А. Шуваева** был посвящен индивидуализации терапии миелофиброза. В настоящее время увеличивается количество подходов к лечению миелопролиферативных новообразований. Общность

патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований определяет единый клинический путь течения заболеваний — от пролиферативной фазы с исходами в фиброз и бластную трансформацию, если не наступит летальный исход вследствие тромбоза или цитопений.

В 2022 г. в классификацию Всемирной организации здравоохранения были внесены изменения. Во-первых, в группу миелопролиферативных новообразований включен ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, при этом хронический миеломоноцитарный лейкоз остался в группе миелодиспластических синдромов/миелопролиферативных новообразований. Во-вторых, атипичный хронический миелолейкоз *BCR::ABL* был переименован в миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование с нейтрофилизом.

Первичная заболеваемость всеми формами классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (ПМФ, ИП и ЭТ) приблизительно одинакова и составляет около 1 на 100 тыс. населения в год. В России общая распространенность миелопролиферативных новообразований — порядка 50 тыс., что составляет существенную долю гематологических больных и наибольшую из тех, кто проходит обследование и получает лечение в амбулаторной практике. Основными причинами смертности пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями являются тромбозы и кровотечения. Предупреждение этих событий входит в компетенцию специалистов по свертыванию крови — врачей-гематологов. Пятилетняя выживаемость больных с миелофиброзом составляет около 40 %, что находится в промежутке между выживаемостью пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами. Это обусловлено тем, что в терапии острых лейкозов достигнуты значительные успехи, тогда как прогресс в лечении миелофиброза медленнее и не столь существенный.

В отношении патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований следует отметить, что возникновение драйверных мутаций (*JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*) является последним, а не первым этапом доклинической стадии развития заболевания. При миелофиброзе возможно наличие и многих других мутаций, которые изменяют течение заболевания. В связи с этим роль снижения аллельной нагрузки *JAK2V617F* при терапии руксолитинибом или интерферонами неоднозначна. Кроме подавления основного опухолевого клона, она может свидетельствовать о селекции более агрессивных клонов и всегда должна оцениваться взвешенно. В настоящее время происходит накопление информации о клинической значимости динамики аллельной нагрузки в ходе лечения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, и в дальнейшем количество перейдет в качество и выработку конкретных клинических рекомендаций.

В диагностике ПМФ важно проводить оценку степени фиброза костного мозга, без которой невозможно установить диагноз миелофиброза, как и исключить ПМФ при предположительном диагнозе другого миелопролиферативного новообразования. После установления диагноза необходимо определять группы риска и прогноз по прогностическим шкалам. В настоящее время в практике имеются динамические шкалы, которые позволяют определить прогноз не только при первичном обследовании, но и при изменении состояния пациента. Разработано большое количество прогностических шкал, которые позволяют использовать весь объем имеющейся информации о пациенте: клинические данные, показатели крови, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики. Чем больше информации, тем точнее прогноз. Предполагаемая общая выживаемость (ОВ) может составлять от 1,5 до 26 лет, и подходы к лечению пациентов разных групп должны различаться. Обследование на мутации высокого молекулярного риска при низком и промежуточном 1 риске целесообразно проводить у пациентов — потенциальных кандидатов для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). При диагностике в этих группах (низкий и промежуточный 1 риск) алло-ТКМ не назначают, так как она проигрывает перед медикаментозной терапией в показателях ОВ. Однако информация о молекулярных рисках при первичной диагностике позволяет прогнозировать скорость перехода в более продвинутые группы риска. Кроме того, при обследовании в момент этого перехода при обнаружении мутаций высокого молекулярного риска ответить на вопрос, появились эти мутации *de novo* или существовали ранее, можно только при наличии данных первичного обследования.

При наличии мутаций высокого молекулярного риска эффективность таргетной терапии и трансплантации низкая. К сожалению, в настоящее время нет способа лечения, кроме алло-ТКМ, который бы снижал скорость прогрессирования заболевания. Все медикаментозные методы могут только снижать риск осложнений миелофиброза. Только с помощью аллогенной трансплантации возможно изменить прогноз для пациента. Но, к сожалению, эти изменения могут как продлить жизнь, так и привести к летальному исходу.

Прогноз у пациентов с постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом необходимо оценивать с использованием специфических шкал, таких как MYSEC-PM. Несмотря на то что разделить первичный и постполицитемический/посттромбоцитемический миелофиброз сложно, использовать IPSS у пациентов с многолетней миелопролиферацией в анамнезе и развитием миелофиброза неправильно, так как это принципиально другая ситуация, чем первичная диагностика ПМФ.

Цель терапии миелофиброза — увеличение продолжительности жизни пациента при приемлемом ее

качестве. Пациент должен лечиться для того, чтобы жить, а не жить для того, чтобы лечиться. Для оценки симптомов заболевания действенным инструментом в клинической практике является опросник МПН-10. Оценка симптомов важна, так как это контроль состояния, критерий эффективности лечения и независимый показатель для назначения таргетной терапии пациентам, у которых выраженность симптомов составляет 20 баллов и более по общей шкале. Именно на симптомы действует таргетная терапия, также значимый эффект она оказывает на уменьшение размера селезенки и риска тромбозов.

Индивидуализация лечения миелофиброза состоит из выбора терапии, ее мониторинга и оценки эффективности. Выбор метода лечения основывается на группе риска по прогностическим шкалам. При низком и промежуточном 1 риске естественное течение заболевания у большинства пациентов не приведет к уменьшению продолжительности жизни и терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование симптомов и профилактику осложнений, в том числе циторедуктивная терапия – на снижение риска тромбозов, эритропоэстимулирующие препараты – на коррекцию анемии. Таргетные препараты назначаются пациентам этих групп для купирования симптомов и спленомегалии при неэффективности других методов лечения.

Противоположная ситуация у пациентов групп промежуточного 2 и высокого риска. У таких пациентов продолжительность жизни значительно ограничена наличием ПМФ. Всем пациентам групп промежуточного 2 и высокого риска показано назначение таргетной терапии ингибиторами янускиназ в 1-й линии непосредственно после установления диагноза. Лечение больных этих групп руксолитинибом приводит к снижению риска смерти в 2 раза по сравнению с любой другой терапией. Также у всех пациентов с миелофиброзом групп промежуточного 2 и высокого риска следует оценить возможность проведения алло-ТКМ. При квалификации пациента как потенциального кандидата для алло-ТКМ подготовка к ней (HLA-типирование и поиск донора) должна начинаться незамедлительно после определения группы промежуточного 2 и высокого риска. Дополнительными клиническими параметрами, которые могут прогнозировать более быструю трансформацию у пациентов группы низкого риска, являются наличие анемии, тромбоцитопении, значимой гепатоспленомегалии, у таких пациентов необходимо также оценить перспективу проведения алло-ТКМ (наличие противопоказаний, родственных и неродственных доноров). При миелофиброзе алло-ТКМ (гемопоэтических стволовых кроветворных клеток) имеет ограниченное применение, связанное с большим, чем у пациентов с другими заболеваниями, риском осложнений (в 2 раза выше частота неприживления трансплантата, более длительный срок госпитализации). Преимущество алло-ТКМ

в показателях ОВ у пациентов с миелофиброзом, даже групп промежуточного 2 и высокого риска, по сравнению с медикаментозной терапией появляется только через 3–4 года после трансплантации. В настоящее время это единственный метод, который позволяет достичь плато выживаемости для порядка 40–50 % пациентов. В связи с этим алло-ТКМ применяется не более чем у 1 % пациентов с миелофиброзом.

Абсолютное большинство больных миелофиброзом получают лекарственную терапию, наиболее часто – гидроксикарбамид или малые дозы препаратов интерферона  $\alpha$ . В последние годы в лечение миелофиброза все более активно внедряется таргетная терапия ингибиторами янускиназ.

В России в настоящее время зарегистрирован только один препарат этой группы – руксолитиниб. Механизм действия ингибиторов янускиназ заключается в прерывании сигнала в JAK-STAT-молекулярно-генетическом пути и торможении пролиферации и секреции цитокинов опухолевой клеткой. Результаты клинических исследований COMFORT-1 и COMFORT-2 показали преимущество руксолитиниба перед плацебо и лучшей доступной терапией в уменьшении размера селезенки, купировании симптомов, толерантности к физическим нагрузкам. Основным результатом явилось снижение риска смерти в 2 раза при терапии руксолитинибом по сравнению с другими вариантами медикаментозного лечения. Однако время до бластной трансформации применение руксолитиниба не изменяло. Снижение риска смерти было связано со снижением в 2 раза частоты развития тромбозов.

Мониторинг лечения состоит из контроля симптомов, размера селезенки, показателей клинического и биохимического анализов крови не реже 1 раза в 3 мес; контрольного ультразвукового исследования органов брюшной полости с оценкой состояния абдоминальных сосудов не реже 1 раза в год; исследования костного мозга (аспирационная и трепанобиопсия), проводимого только при ухудшении симптоматики и возникновении цитопений и бластемии.

Оценка эффективности лечения миелофиброза проводится по критериям ELN 2013. Вариантами ответа могут быть полный и частичный ответы, клиническое улучшение, прогрессирование и стабилизация заболевания, а также рецидив. Также могут оцениваться цитогенетический и молекулярные ответы.

Нерешенной проблемой остается терапия продвинутых фаз миелофиброза. Четкие критерии фазы акселерации при ПМФ до сих пор не определены. Частота бластной трансформации в течение 10 лет при миелофиброзе является самой высокой (9,3 %) по сравнению с ЭТ (2,6 %) и ИП (3,9 %). Медиана выживаемости после развития бластной трансформации составляет 3–6 мес и практически не изменилась за последние 20 лет развития гематологии. Попытки терапии бластного криза с помощью моно- и полихимиотерапии, гипометилирующих и таргетных препаратов не

приводят к успеху. Единственным шансом увеличить выживаемость пациентов являются возврат в хроническую фазу и проведение алло-ТКМ, но и в этих группах пациентов 5-летняя ОВ составляет 10–13 %. В собственной практике для терапии бластного криза мы используем комбинацию венетоклакса, азациитидина и руксолитиниба.

На последнем конгрессе Американского общества гематологов были представлены данные обследования и лечения пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями в клинической практике, возможности визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии экстрамедуллярных очагов гемопоэза, результаты использования других ингибиторов янускиназы и препаратов (селинексор) при лечении миелофиброза, сравнение эффективности переключения на другой ингибитор и выполнения алло-ТКМ при развитии резистентности к руксолитинибу, подчеркнута эффективность руксолитиниба в профилактике случаев повторных тромбозов и кровотечений у пациентов, которым руксолитиниб назначался по поводу развития тромбоза висцеральных сосудов.

Тема лечения ХЛЛ была освещена в докладе **С.Г. Захарова** «Марафон ХЛЛ: важен правильный старт. Возможности применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона нового поколения». ХЛЛ – опухоль из малых лимфоцитов, которая требует длительного лечения и наблюдения. В мире насчитывается 191 тыс. больных ХЛЛ, в России – 4300, в Московской области – около 1 тыс.

Передача сигнала с В-клеточного рецептора через тирозинкиназу Брутона является одним из основных путей развития ХЛЛ. Первый ингибитор тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб – широко используется в клинической практике, однако имеет ряд побочных эффектов, таких как фибрилляция предсердий и кровотечения. Альтернативой для таких пациентов является перевод на другой ингибитор тирозинкиназы Брутона – акабрутиниб, у которого побочных эффектов меньше. Акабрутиниб не влияет на EGF, ИТК и другие киназы, поэтому его использование сопровождается меньшим количеством off-target эффектов.

При терапии ХЛЛ нужно учитывать возраст, сопутствующие заболевания и факторы неблагоприятного прогноза, такие как мутации. Наличие сопутствующих заболеваний важно учитывать для подбора оптимальной терапии ХЛЛ в плане риска нежелательных явлений. В большинстве случаев ХЛЛ сопровождается генетическими показателями высокого риска (делеция 17p, мутации *TP53*, делеция 11q, немутированный статус *IGHV*, комплексный кариотип).

Очень важным этапом лечения ХЛЛ является таргетная терапия, около 60 % больных не могут переносить химиотерапию, например протоколы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и BR (бендамустин, ритуксимаб). Наличие факторов

плохого прогноза, например генетических факторов высокого риска, определяет необходимость применения других препаратов.

В настоящее время есть несколько опций терапии ХЛЛ, каждая из которых по-своему эффективна. Иммунохимиотерапия значительно уступает таргетной терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии по схеме BR составляет 17 мес, тогда как при терапии венетоклакс + ритуксимаб – 53 мес. Фиксированная по длительности терапия приводит к хорошим результатам, но действует в период лечения пациента, ВБП составляет 82 % и снижается до 63 % к 5 годам наблюдения при стандартном риске и до 49 % в группе высокого риска по сравнению с 27 % в группе обинутузумаба с хлорамбуцилом. Фиксированная по длительности терапия имеет большое количество побочных явлений, например частота развития нейтропении III–IV степеней составляет около 50 %.

Еще одной опцией является препарат акабрутиниб. В исследовании оценки эффективности препарата в монорезиме, в комбинации с обинутузумабом и комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом 5-летняя ВБП составила 84 % при применении акабрутиниба с обинутузумабом и 72 % в группе монотерапии при стандартном цитогенетическом риске. В группе высокого цитогенетического риска разницы монорезима и комбинации препаратов нет (71 % 5-летней ВБП), поэтому в этой группе достаточно назначения одного акабрутиниба без необходимости дополнительных затрат на комбинацию с обинутузумабом. При использовании схемы акабрутиниб + обинутузумаб вне зависимости от рисков 5-летняя ОВ составила 90 % и частота общего ответа – 96 % против 84 и 90 % соответственно для акабрутиниба в монорезиме. Сетевой метаанализ данных 7 клинических исследований препаратов для лечения ХЛЛ показал, что самой эффективной комбинацией по сравнению со всеми является комбинация акабрутиниб + обинутузумаб.

Влияние на бюджет таргетной терапии ХЛЛ существенное. Самым дешевым препаратом является акабрутиниб. При применении данного препарата можно сэкономить за год около 800 млн руб., т. е. на 16 % снизить нагрузку на бюджет. Один год терапии 1-й линии акабрутинибом будет стоить 4 млн 351 тыс. руб. (другими препаратами – дороже), что позволит сэкономить средства. По данным сетевого метаанализа, акабрутиниб демонстрирует наибольшую эффективность по сравнению с другими схемами терапии и является наиболее фармакоэкономически выгодной опцией для лечения ХЛЛ.

Стратегии терапии ХЛЛ в эру таргетных препаратов были рассмотрены в докладе **Т.А. Митиной**. В арсенале врача для лечения ХЛЛ имеется достаточное количество препаратов. Тем не менее не всегда лечение венчается успехом. Причины этого – закономерности в биологии опухоли. Любая опухоль обладает фенотипической и функциональной гетерогенностью, что

является общей отличительной чертой новообразований. Молекулярная гетерогенность — это сосуществование клеточных субпопуляций, которые имеют различные генетические и эпигенетические изменения в пределах одной и той же опухоли. При этом опухоль подвержена клональной эволюции — это приобретение новых генетических повреждений в ходе течения болезни. Кроме этого, имеется такое понятие, как клональная селекция, когда внутри одной и той же опухоли существует несколько субклонов, конкурирующих между собой, что может привести к расширению этого клона. Сама по себе молекулярная гетерогенность является предшественником клональной экспансии и эволюции, которые в свою очередь могут увеличивать молекулярную гетерогенность. Клон лейкоэмических стволовых клеток динамический, и его состав меняется со временем.

В биологическом материале, как правило, мутации присутствуют во всех образцах опухоли и они происходят из ранних клеток-предшественников опухоли. Субклональные мутации будут присутствовать в подмножестве образцов, и они считаются поздними событиями, которые приобретены уже во время или после начала клональной экспансии. Имеются и драйверные мутации, которые могут быть ранними и поздними, они также будут способствовать клональной экспансии.

Все опухолевые клетки, особенно лейкозные (острого лейкоза и ХЛЛ), имеют так называемые прелейкозные клетки — лейкозные стволовые клетки, которые дают начало непосредственно опухолевым лейкозным клеткам. Эти стволовые клетки содержат генетические мутации, но не все мутации, обнаруживаемые при постановке диагноза. Часть этих клеток сохраняет способность к дифференцировке в нормальные зрелые клетки крови, а часть — имеет при этом и длительную способность к самообновлению.

Полногеномные исследования совпадающих образцов первичного и рецидивного ХЛЛ подтверждают гипотезу о том, что клон, ответственный за рецидив, возникает из ранее существовавших лейкозных стволовых клеток либо из прелейкозных стволовых клеток. Наличие у пациента в состоянии ремиссии прелейкозных стволовых клеток указывает на высокий риск рецидива у данного больного.

На клональную эволюцию опухоли влияет множество факторов, в основном это сама внутренняя клональная динамика в опухоли, микроокружение опухоли, состояние иммунитета хозяина и непосредственно терапия. Агрессивная опухолевая терапия способствует формированию самых агрессивных, жизнеспособных опухолевых субклонов. Имеются работы, показывающие, что клетки ХЛЛ способны трансформироваться и в них происходит клональная динамика, естественно, отрицательная, даже при отсутствии агрессивной химиотерапии. При воздействии терапии опухоль подвергается избирательному давлению, и за счет этого давления слабые субклоны элиминируются, а выжи-

вают самые злокачественные клетки. Таким образом, клональная эволюция опухоли в настоящее время является основной проблемой в лечении, она способствует формированию резистентности к терапии пациентов с ХЛЛ.

При ХЛЛ имеются драйверные мутации — *del13q*, *del11q* и трисомия хромосомы 12. Доказано, что эти мутации появляются в начале заболевания, т. е. это ранние драйверные мутации, которые запускают процесс развития ХЛЛ. Также имеются субклональные мутации, возникающие уже в субклонах более поздних клеток опухоли и представляющие собой более поздние события. Как правило, это неблагоприятные мутации *TP53*, *ATM*, *MGA* и др.

Для ХЛЛ характерна трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, так называемая трансформация Рихтера, либо в редких случаях — трансформация в лимфому Ходжкина. Это как раз пример генетических повреждений, происходящих в ходе клональной эволюции, которые выводят ХЛЛ в качественно новое поле злокачественного заболевания. Клональная эволюция присуща всем злокачественным новообразованиям, с ее проявлениями и аспектами мы сталкиваемся при проведении любой терапии и даже без лечения, как это происходит при трансформации ХЛЛ. Эти мутации необходимо знать, и, как ни странно, сама терапия является одним из мощных факторов, влияющих на клональную эволюцию.

Зная эти постулаты, следует выбирать стратегию лечения пациента, чтобы преодолеть эти изменения в опухоли.

Среди ранних мутаций на течение ХЛЛ влияет мутация *del13q*. Она ассоциируется с неплохим прогнозом, даже в сочетании с *del17p*. Считается, что плохое влияние *del17p* нивелируется влиянием *del13q*. Продолжительность жизни таких пациентов большая. Трисомия хромосомы 12 расценивается как средний риск, а *del11q* ассоциируется с низкой выживаемостью и массивным заболеванием.

Среди поздних мутаций хорошо известно влияние на течение ХЛЛ мутаций *TP53*, *del17p*, *ATM* и *BIRC3*.

Клональная эволюция и стратегия «наблюдай и жди» показывают, что в большинстве случаев нелеченого и в меньшем количестве случаев леченого ХЛЛ имеется определенное стабильное клональное равновесие, которое сохраняется в течение многих лет. Более раннее введение химиотерапии, наоборот, ускоряет клональную эволюцию, что приводит к появлению более приспособленных клонов с агрессивными фенотипами заболевания. Таким образом, стратегия «наблюдай и жди» оправдывает себя с точки зрения клональной эволюции опухоли.

При ХЛЛ в настоящее время изучаются многочисленные стратегии, которые предотвращают развитие резистентности к таргетной терапии. С позиций теории клональной эволюции существует мнение, что лекарственные «каникулы» могут предотвратить или

замедлить развитие клональной эволюции, затем можно возобновить лечение при наличии показаний. Фиксированная по длительности терапия ХЛЛ позволяет прибегнуть к повторному лечению, при этом режим терапии должен быть ограничен или временными рамками, или достижением какой-либо точки лечения. Примеры использования такой фиксированной по длительности терапии ХЛЛ хорошо изучены в исследованиях, включая CLL-14 и MURANO.

Исследование 1-й линии терапии ХЛЛ CLL-14 сравнивало эффективность комбинации венетоклак + обинутузумаб с комбинацией обинутузумаб + хлорамбуцил у пациентов, которые ранее не получали лечения по поводу ХЛЛ. Добавление венетоклакса показало положительные результаты как по частоте противоопухолевых ответов, так и по качеству ремиссий. Что очень важно, применение венетоклакса приводит к высокой частоте достижения отрицательной ремиссии по минимальной остаточной болезни (МОБ) в крови и костном мозге. Также комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузумабом обеспечивала более длительный период без прогрессирования. Медиана ВБП не была достигнута через 5 лет, ответ сохранялся более чем у 62 % пациентов. Также применение комбинации венетоклакса с обинутузумабом увеличивало время до следующей терапии. Годичные наблюдения показали, что хорошие противоопухолевые ответы сохраняются у 87 % пациентов, которые получали терапию венетоклаксом с обинутузумабом. У больных наблюдаются хорошие показатели по МОБ-негативности в периферической крови. Также результаты исследования подтвердили, что комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузумабом снижает риски смерти и прогрессирования. У 94 % пациентов группы венетоклак + обинутузумаб не требовалось проведения повторной терапии в течение 3 лет.

У больных ХЛЛ с рецидивами и резистентностью неплохие результаты венетоклак показал в исследовании MURANO. Преимущество применения данной двухлетней схемы подтверждено тем, что у 38 % больных не наблюдалось прогрессирования в течение 5 лет, при этом терапия венетоклаксом и ритуксимабом снижала риск смерти и прогрессии на 81 % по сравнению с комбинацией бендамустин + ритуксимаб. Комбинация венетоклакса с ритуксимабом увеличивала более чем в 2 раза время до следующей терапии по сравнению с бендамустином и ритуксимабом.

На сегодняшний день венетоклак является единственным таргетным препаратом, который обеспечивает достижение МОБ-отрицательного статуса. Фиксированная по длительности терапия ХЛЛ дает возможность сократить бремя заболевания и лекарственной нагрузки, а также уменьшить происходящие в опухоли негативные процессы, а именно клональную эволюцию.

Взгляд на другие возможности терапии ХЛЛ был представлен также **Т.А. Митиной** в докладе «Современ-

ные возможности и перспективы применения терапии ингибиторов тирозинкиназы Брутона при ХЛЛ». Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб включен в российские клинические рекомендации. Результаты большого количества ранее проведенных клинических исследований подтвердили эффективность этого препарата в увеличении ВБП и ОВ пациентов. При этом в разных исследованиях были получены сопоставимые результаты. Применение данного препарата в 1-й линии терапии ХЛЛ снижало риск прогрессии на 67 % по сравнению со стандартной терапией и иммунохимиотерапией. Также добавление ибрутиниба в 1-ю линию терапии снижало риск прогрессии и смерти пациентов с ХЛЛ с немутированным статусом. Ибрутиниб позволяет нивелировать отрицательное влияние немутированного статуса иммуноглобулинов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе ибрутиниб-содержащих схем в увеличении ОВ, что, возможно, связано с тем, что лечение по схемам с содержанием ибрутиниба получали пациенты с рецидивами после иммунохимиотерапии.

Комбинация ибрутиниба с венетоклаксом вызовет переворот в практическом здравоохранении. Она основана на взаимодействии 2 препаратов, благодаря которому достигается продолжительная ремиссия после фиксированной по длительности терапии. Схема лечения состоит из 15 28-дневных циклов, при этом в первые 3 цикла пациент получает только ибрутиниб, начиная с 4-го цикла в течение 12 циклов – ибрутиниб и венетоклак.

В 2 исследованиях подтверждена эффективность этой схемы и показаны очень хорошие результаты. В исследовании GLOW сравнивалась эффективность режима ибрутиниб + венетоклак с комбинацией хлорамбуцил + обинутузумаб. В исследование CAPTIVATE включали пациентов, получающих ибрутиниб и венетоклак, в том числе имеющих del17p.

В исследовании GLOW за период наблюдения 3,5 года ВБП у пациентов группы двойной таргетной терапии составила 74,6 % по сравнению с 24,8 % в группе комбинации хлорамбуцил + обинутузумаб. При применении двойной фиксированной таргетной терапии у 75 % пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью отсутствовало прогрессирование в течение 3,5 года. Также было показано, что применение ибрутиниба с венетоклаксом нивелирует отрицательный фактор, такой как немутированный статус иммуноглобулинов. У пациентов обеих групп лечения наблюдалась сопоставимая частота общего ответа. Однако качество ответа в группе ибрутиниба и венетоклакса было значительно лучше, ответы были устойчивее. Пациенты достигли МОБ-отрицательного статуса достаточно быстро, в течение первых 6 циклов лечения. Большинство больных не получали терапию в течение 2 лет после окончания лечения. Через 4 года наблюдения комбинация ибрутиниба с венетоклаксом продемонстрировала увеличение ОВ пациентов,

которые раньше не получали лечения, – 87,5 % по сравнению с 77,6 % в группе хлорамбуцил + обинутумаб. С учетом биологии заболевания комбинация ибрутиниба с венетоклаксом в настоящее время является наиболее оптимальной схемой для пациентов с ХЛЛ.

Результаты, полученные в исследовании CAPTIVATE, тоже очень впечатляющие. Частота достижения 3-летней ВВП была одинаковой у пациентов с del17p/мутацией TP53 (80 %) и без мутации IGHV (86 %). Комбинация ибрутиниба с венетоклаксом преодолевает все неблагоприятные факторы заболевания. Более чем у половины пациентов наблюдалась нейтропения, но этот побочный эффект был управляемым, и 92 % пациентов завершили все 15 циклов терапии. Комбинированная схема ибрутиниба с венетоклаксом является эффективной и надежной.

Также в исследовании ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ старше 65 лет в качестве 1-й линии терапии продемонстрировано увеличение ОВ до показателей в общей популяции, а также по сравнению с таковой у пациентов, получающих химиотерапию или иммунохимиотерапию. Раннее введение ингибиторов тирозинкиназы Брутона, по возможности в 1-й линии терапии ХЛЛ, у пожилых больных дает очень хорошие преимущества в продлении жизни и сохранении ее качества.

Результаты применения ибрутиниба в реальной клинической практике, представленные итальянскими исследователями, показали, что у 84 % больных ХЛЛ имелись сердечно-сосудистые заболевания на момент начала терапии, при этом они абсолютно не влияли на исход при лечении ибрутинибом. При терапии ибрутинибом наблюдались эпизоды фибрилляции предсердий, но только у 2,5 % больных. У каждого 3-го больного при терапии ибрутинибом были зафиксированы инфекции разной степени тяжести. Таким образом, и реальная клиническая практика показывает, что пациенты привержены к лечению ибрутинибом. Наиболее частой причиной отмены терапии были инфекции. Частота сердечно-сосудистых событий была небольшой, при этом ранее имевшиеся сердечно-сосудистые заболевания не оказывали влияния на исход.

Доклад «Множественная миелома. Минимальная остаточная болезнь» был представлен **И.В. Гальцевой**. С 2016 г. IMWG было введено понятие МОБ-отрицательной ремиссии. Также в настоящее время введены такие понятия, как иммунофенотипическая полная ремиссия, молекулярная полная ремиссия, МОБ-негативность, подтвержденная секвенированием нового поколения (NGS), МОБ-негативность, подтвержденная методом проточной цитометрии нового поколения (NGF), МОБ-негативность, подтвержденная NGS/NGF и позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Важный параметр – продолжительная МОБ-негативность, сохраняющаяся на протяжении года. МОБ – присутствие

остаточных опухолевых клеток в костном мозге в период полной ремиссии после проведенной химиотерапии, которые можно выявить только с помощью высокочувствительных методов.

Определение МОБ у пациентов с ММ методом проточной цитометрии основывается на знаниях иммунофенотипов нормальных и aberrантных плазматических клеток. Иммунофенотип миеломных клеток, определенный в дебюте заболевания, необходим для оценки aberrантности этих клеток, но важно, что клон плазматических клеток может быть гетерогенным уже в дебюте заболевания или меняться в течение терапии и разделяться на субклоны: один субклон может исчезать, другой – доминировать, что называется сменой иммунофенотипа за счет селекции опухолевого клона. Следовательно, опираться только на первичный иммунофенотип опухолевой популяции миеломных клеток при определении МОБ в течение терапии недостаточно.

Созревание плазматической клетки начинается в костном мозге. Далее она переходит в стадию наивной В-клетки с маркерами CD138-CD38<sup>±</sup>. После этого наивная клетка переходит в лимфатический узел, стадию плазмобласта и кровь. На этой стадии она еще неполноценна, ее иммунофенотип соответствует стадии созревания – приобретение CD19<sup>+</sup>, яркая экспрессия CD38<sup>+</sup>, но CD138 еще отрицательный. Когда клетка возвращается в костный мозг, она приобретает все черты зрелой плазматической клетки с такими маркерами, как CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD138<sup>+</sup>CD20-CD27<sup>+</sup>.

Зная основные иммунофенотипические маркеры плазматических клеток и особенности их экспрессии на здоровых и аномальных клетках, можно разделять нормальные и аномальные плазматические клетки. В настоящее время существует большое разнообразие кластер-дифференцировочных антигенов, но основными для плазматических клеток являются CD19 (экспрессируется на здоровых плазматических клетках, но отсутствует на аномальных), CD27 (строго положительный на нормальных плазматических клетках и отрицательный на аномальных), CD38 (яркая экспрессия на нормальных и сниженная на патологических плазматических клетках), CD56 (отрицательная экспрессия на нормальных плазматических клетках, на опухолевых экспрессия может быть яркой). Должны быть оценены и такие важные маркеры, как CD81 и CD117.

В 2017 г. международными ассоциациями и рабочими группами были предложены панели и клоны моноклональных антител при диагностике и мониторинге ММ. Панели начинаются с базовых антигенов CD38, CD45, CD138, позволяющих выделить все плазматические клетки. Следующий набор антител к антигенам – CD19, CD27, CD56, CD81, CD117, позволяющих обнаружить уже aberrантные клетки. Если этого будет недостаточно, необходимо оценивать цитоплазматические свободные легкие цепи CyIgG, CyIgA, которые окончательно покажут, есть ли монотипичность

или политипичность обнаруженных плазматических клеток.

В стандартной ситуации достаточно одной пробы с 10 антителами к 10 антигенам, которые позволяют дифференцировать нормальные и аномальные плазматические клетки.

Общие рекомендации следующие. Материалом для мониторинга МОБ является аспират костного мозга, обязательно 1-я порция до 1 мл, так как разница в количестве плазматических клеток может быть до 10 раз. Это важно именно для определения МОБ, когда имеет значение малое количество плазматических клеток. Проводить исследование МОБ необходимо в состоянии полной ремиссии заболевания. Нет смысла исследовать МОБ при частичной или очень хорошей частичной ремиссии. Важная временная точка определения МОБ при проведении консолидирующей высокодозной химиотерапии с трансплантацией — +100-й день после трансплантации. Следует использовать в качестве антикоагулянта ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту), так как гепарин приводит к снижению, слущиванию антигена CD138 на плазматических клетках. Не рекомендуется хранить аспират костного мозга в холодильнике, поскольку также происходит слущивание антигена CD138 с поверхности плазматических клеток. Допускается хранение биообразцов в течение 1 сут при комнатной температуре. В случае длительной транспортировки или хранения необходимо определить количество жизнеспособных клеток, предварительно окрашивая образец 7-AAD (7-аминоактиномицином D). При наличии менее 85 % жизнеспособных клеток материал признается непригодным для исследования. Согласно международным рекомендациям необходимым порогом чувствительности цитометрии является  $10^{-4}$ – $10^{-6}$ . Для того чтобы достичь такой чувствительности, необходимо проанализировать 2–5 млн событий клеток в образце.

На основании современных рекомендаций разработана 11-цветная панель антител и в нее интегрированы 7-AAD и антитела к  $\kappa$  и  $\lambda$ . В настоящее время используется современная таргетная терапия, которая должна быть указана в направлении на исследование. При проведении терапии даратумумабом — моноклональным антителом к антигену CD38, препятствующим связыванию диагностических моноклональных антител, рекомендуется использовать поликлональный CD38; если такого антитела нет, применяются антитела анти-CD319, -CD54, -CD229. Экспрессии только одной аберрантности плазматических клеток недостаточно. Должны быть 2 и более аберрантных антигенов на плазматических клетках. В спорных случаях обязательно подтверждение клональности (моноклональности или поликлональности) по  $\kappa$  и  $\lambda$ . Нормальные плазматические клетки могут показать фенотип аномальных клеток. У здорового человека в 60 % случаев можно определить плазматические клетки CD19<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>, в 30 % случаев — CD19<sup>-</sup>CD56<sup>-</sup>, в 3 % — CD19<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, в 10 % —

CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>. После высокодозной химиотерапии до 1 года отсутствуют нормальные поликлональные плазматические клетки CD19<sup>-</sup> и CD56<sup>+</sup>, что позволяет определять заведомо аберрантные плазматические клетки. Патологические иммуноглобулины могут циркулировать в крови долгое время после химиотерапии при отсутствии аберрантных плазматических клеток.

МОБ может быть связана с тем, что исследованный образец не отражает состояние костного мозга в целом и наличие экстрамедуллярных плазмоцитов. Важным параметром является чувствительность, которая должна быть не менее 0,001 %, нужно найти не менее 20 клеток на 2 млн событий. Если при анализе обнаруживается популяция из 20 и более аберрантных плазматических клеток, результат считается положительным. Если количество клеток составляет менее 20, анализ считается МОБ-отрицательным и в этом случае необходима оценка чувствительности, зависящая от количества просчитанных клеток, которых требуется не менее 2 млн. Если МОБ не выявлена, также обязательно оценивается качество образца. Такие признаки, как низкая клеточность, сильное разведение периферической кровью, наличие сгустков, хранение более 48 ч, делают результат невалидным и требуют взятия повторной пробы. Если качество образца хорошее, проанализировано не менее 2 млн событий, можно считать, что в пределах имеющейся чувствительности МОБ-статус отрицательный.

В несколько хорошо известных разных исследованиях установлена прогностическая значимость оценки МОБ-статуса на +100-й день после трансплантации. Этот статус является хорошо дифференцирующим суррогатным фактором, определяющим выживаемость и разделяющим пациентов на группы по вероятности развития рецидива. Также эта временная точка (+100-й день) сохраняет свое значение и при использовании для определения МОБ методом NGS, который равнозначен современной проточной цитометрии.

В заключении указываются исследуемая панель, обязательно с цепями  $\kappa$  и  $\lambda$ , количество просчитанных событий и обнаруженных плазматических клеток (в абсолютных значениях и процентах от всех событий), процент аберрантных клеток от всех плазматических клеток и от всех клеток. Обязательно указывается чувствительность, которая подтверждает, что полученный результат валиден.

Результаты собственных исследований, опубликованных в отечественных и международных журналах, показывают, что среди групп пациентов с определением МОБ до, во время и после трансплантации прогностически наиболее благоприятная группа — это пациенты с отсутствием МОБ до и после трансплантации. Вероятность развития иммунохимического рецидива в этой группе минимальна.

Стандартные подходы к оценке полной ремиссии ММ основываются на результатах иммунохимического, морфологического исследований, компьютерной

томографии, ПЭТ/КТ, магнитно-резонансной томографии. Метод проточной цитометрии является одним из основных лабораторных методов, позволяющих обнаружить минимальное количество остаточных миеломных плазматических клеток, практически на уровне молекулярно-биологической чувствительности в костном мозге.

Минимальная остаточная болезнь — важный критерий для установления глубины ремиссии. В 2011 и 2016 гг. были дополнены понятия молекулярной и иммунофенотипической полной ремиссии, когда определение МОБ выполняется методом полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии. К достоинствам метода проточной цитометрии относятся возможность идентификации всех плазматических клеток (нормальных и аномальных), характеристика миеломных клеток, анализ большого количества клеток в образце, количественный результат исследования, применимость метода в большинстве случаев ММ.

Определение МОБ на +100-й день после трансплантации используется в клинической практике для стратификации пациентов на группы риска после трансплантации и прогноза. Для оценки МОБ при ММ необходимы правильная стратегия гейтирования, знание иммунофенотипа нормальных и аберрантных плазматических клеток, корректная пробоподготовка и корректный преаналитический этап, возможность применять широкую панель моноклональных антител. Грамотная работа на каждом этапе позволит проводить достоверный анализ, получать точный результат и прогнозировать течение заболевания.

Терапии 1-й линии ММ был посвящен доклад **П.А. Зейналовой**. Представлена историческая справка о развитии диагностики и терапии ММ, в том числе о вкладе отечественных ученых в открытие и внедрение сарколизина в лечение ММ и лимфопролиферативных заболеваний.

В настоящее время внедрение в практику современных препаратов, таких как бортезомиб и леналидомид, выполнение аутологичной трансплантации позволяют пациентам достичь высоких показателей ВБП и ОВ, увеличивая их практически в 2 раза. Первые успехи в терапии ММ связаны с внедрением в 60-е годы XX века алкилирующих препаратов, затем появились высокодозные режимы, бисфосфонаты, возможность выполнить аутологичную трансплантацию. В настоящее время используются триплеты в комбинации с моноклональными антителами, инновационные подходы с применением CAR-T-технологии. Тем не менее более 50 % пациентов с первичной миеломой умирают в первые 5 лет с момента постановки диагноза.

Первичные больные ММ могут рассматриваться как кандидаты на проведение трансплантации. Для 1-й линии индукционной терапии кандидатов на трансплантацию зарубежные партнеры, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology), используют триплеты с внедрением моноклональных

антител — режим Dara-VTd (даратумумаб, бортезомиб, талидомид, дексаметазон). В нашей стране применяются режимы Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), позволяющие достигать полного ответа, собирать гемопоэтические стволовые клетки и выполнять аутологичную трансплантацию. Для пациентов с ММ, как и для пациентов с лейкозами, очень желательны и рекомендованы тщательное обследование, выполнение цитогенетического исследования не при развитии рецидива, а у первичных больных. Для правильного контроля МОБ аберрантный фенотип желательно определять в исходной иммунограмме. Это не влияет на выбор тактики терапии, но влияет на отдаленные аспекты, используемые в лечении рецидивов, и играет важную роль.

Выделение групп риска позволяет подобрать поддерживающую терапию в течение 2 лет или до прогрессирования. В группе стандартного риска применяют леналидомид, в группе высокого риска — бортезомиб. В настоящее время возрастные рамки расширены, пациенты 70 лет при хорошем общесоматическом статусе могут быть рассмотрены для проведения ауто-ТКМ.

Для пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию, терапия 1-й линии включает триплеты на основе режима Dara-Rd или Dara-VMP (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Очень важен контроль над заболеванием, желательно иметь МОБ-отрицательную ремиссию до начала сбора гемопоэтических стволовых клеток и через 100 дней после ауто-ТКМ. Следует выполнить терапию 1-й линии в полном объеме, чтобы достичь полных ремиссий. Данный постулат относится не только к ММ, но и ко всем лимфо- и миелолипролиферативным заболеваниям. Достижение результатов при каждой последующей линии терапии все сложнее, а у пациентов с ММ в конечном итоге формируется резистентность.

«Золотой стандарт» для лечения лимфом R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не применяется для терапии ММ. Однако, если по аналогии с R-CHOP для лимфом, для ММ рассматривать режим Dara-Rd, то частота общего ответа достигает практически 100 %.

Назначение моноклонального антитела даратумумаб на ранних этапах позволяет добиться более глубоких длительных ремиссий, и это единственная комбинация, которая приводит к МОБ-отрицательной ремиссии. CD38 — одна из ключевых молекул в патогенезе ММ, экспрессируется на 100 % опухолевых клеток. Механизм действия препарата хорошо известен. Это иммуноопосредованная активность, прямое противоопухолевое и иммуномодулирующее действия. Важным дополнительным механизмом является уменьшение очагов деструкции при ММ. До 2022 г. было одобрено 7 показаний к использованию препарата в 1-й линии, при рецидивах и в монорежиме. В настоящее время зарегистрирована форма для подкожного

введения. Есть опыт использования в 1-й линии терапии пациентов с ММ режима Dara-Rd, начиная с внутривенного введения даратумумаба с достижением очень хорошего частичного ответа и продолжая применением подкожной формы препарата. После 2023 г. использование даратумумаба у пациентов с тлеющей миеломой и при амилоидозе тоже будет доступно.

Применение режима Dara-Rd у пожилых пациентов позволяет достичь медианы выживаемости 61,9 мес, что в 2 раза превышает результаты лечения по схеме Dara-VMР.

Определение МОБ обязательно при мониторинге ответа на терапию ММ, особенно у пациентов, являющихся кандидатами для проведения трансплантации. МОБ-негативность достигается в 3 раза чаще при использовании триплета с даратумумабом по сравнению со стандартными режимами (31 и 10 % соответственно). В исследовании MAYO режим Dara-Rd при периоде наблюдения больше 65 мес продемонстрирован стойкий МОБ-отрицательный результат при разных сроках анализа. От МОБ-отрицательного статуса зависит и ОВ. При использовании режима Dara-Rd медиана ОВ не была достигнута. На фоне терапии по стандартным режимам МОБ-негативность тоже может достигаться, но с течением времени нередко переходит в МОБ-позитивность.

При анализе подгрупп пациентов по возрасту было показано, что доля пациентов старше 75 лет, досрочно прекративших лечение, была ниже в группе Dara-Rd, чем в группе Rd (леналидомид, дексаметазон). Показатели ВБП и ОВ в этой возрастной группе также были лучше при использовании Dara-Rd, чем при применении RD. Анализ ВБП в группах пациентов, включая группу высокого цитогенетического риска, также продемонстрировал лучшие результаты, в том числе глубину ответа, частоту общего ответа и МОБ-негативность, на фоне триплета. ВБП в группе пересмотренного цитогенетического риска также была выше при использовании триплета.

Анализ частоты МОБ-отрицательного статуса в группе высокого цитогенетического риска также был в пользу триплета. Достижения МОБ-отрицательного статуса недостаточно, необходимо углубить ответ. При анализе динамики ответа было показано, что с течением времени МОБ-отрицательный ответ сохраняется и углубляется.

При появлении новых препаратов при лечении пациентов, особенно возрастных, следует анализировать нежелательные явления и планировать действия. Даратумумаб показал достаточно управляемый профиль токсичности, самым частым осложнением была пневмония. С началом программной терапии необходимо заранее планировать весь объем мероприятий: антибактериальную и противогрибковую терапию.

В Клиническом госпитале «Лапино» имеется собственный опыт применения даратумумаба у 8 первичных пациентов, которые изначально не расценивались

как кандидаты на ауто-ТКМ. Всем пациентам проведено лечение по схеме Dara-Rd, у всех были получены МОБ-отрицательная ремиссия, выраженный клинический ответ с контролем болевого синдрома и других проявлений болезни, что дало возможность вернуться к обсуждению выполнения трансплантации. Двум пациентам была проведена трансплантация. В настоящее время они продолжают терапию.

Новые препараты, в том числе даратумумаб, являются неотъемлемой частью терапии для пациентов с впервые диагностированной ММ. Для достижения максимально быстрого эффекта необходимо назначение препаратов на более ранних этапах. Назначение препарата в реальной клинической практике полностью соответствует данным клинических исследований.

Тема лечения ММ была продолжена в докладе **С.В. Семочкина** «Терапия рецидивов множественной миеломы в реальной клинической практике». При выборе терапии рецидива ММ необходимо принимать во внимание в первую очередь особенности самого пациента: возраст, наличие сопутствующих заболеваний и такой важный параметр, как «хрупкость» (например, пациенты, которые могут и не могут подняться пешком на 2-й этаж, по-разному перенесут терапию). Следует принимать во внимание особенность болезни – резистентность к тем или иным препаратам. Необходимо учитывать все особенности состояния – насколько сохранена функция почек, есть ли проблемы с костями, препятствующие мобильности пациента, имеется ли нормальный внутривенный доступ.

Следует оценить риск, т. е. снова встает вопрос о цитогенетике. Во всех международных рекомендациях четко указано, что желательно при каждом рецидиве заболевания повторно выполнять флуоресцентную гибридизацию *in situ*. При рецидиве ММ часть aberrаций являются вторичными, накапливаются, в том числе del17p, мутации гена *TP53*, они появляются в ходе заболевания. Необходимо принимать во внимание, какие препараты использовались в предшествующей терапии, и учитывать чувствительность к ним. Нужно также учитывать особенности стиля жизни пациента: какие у него требования, удобно ли ему приехать в клинику, может ли он несколько часов в ней находиться или ему удобно приезжать редко.

На основании всего перечисленного подбирается терапия, которая будет максимально эффективной и обладающей минимальной токсичностью.

С учетом всех клинических рекомендаций, опубликованных за последние 2–3 года, выбор тактики терапии рецидива ММ представляется следующим образом: поскольку большинство пациентов в 1-й линии терапии получают бортезомибсодержащие схемы, то лечение в случае 1-го рецидива будет построено на основе леналидомида. Схема Dara-Rd наиболее эффективная и дает отличные результаты. Если в 1-й линии терапии развилась резистентность к анти-CD38-антителам,

следует применять любые схемы на основе леналидомида и других препаратов. Если в 1-й линии была реализована программа на основе леналидомида, во 2-й линии нужно назначать схемы, построенные на ингибиторах протеасом с включением моноклональных антител.

Схема VRd активно внедряется в 1-ю линию терапии. Особенно часто она применяется у пациентов, которые являются кандидатами на трансплантацию. При использовании этой схемы достигаются ремиссии, которые можно консолидировать с помощью высокодозной химиотерапии и трансплантации. Однако в ситуации, когда возникает рецидив или прогрессия в ранние сроки терапии, т. е. кандидат с двойной рефрактерностью, при первом рецидиве можно использовать моноклональные антитела, а в качестве платформы – схемы на основе Kd (карфилзомиб, дексаметазон): Isa-Kd, Dara-Kd. В проекте российских клинических рекомендаций принципиально новыми изменениями являются эти 2 новые схемы (Isa-Kd, Dara-Kd), а к схеме Elo-Pd добавляется схема Isa-Pd. Схемы Dara-Pd в клинических рекомендациях пока нет в связи с ожиданием регистрации подкожной формы даратумаба.

При первом рецидиве после бортезомибсодержащих программ рассматриваются 4 схемы, изучаемые в 4 исследованиях: KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ASPIRE), Dara-Rd/Rd (POLLUX), Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (TOURMALINE-MM), Elo-Rd (элотузумаб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ELOQUENT-2). Среди этих комбинаций схема Dara-Rd используется наиболее часто, медиана ВВП при терапии составляет 44 мес. При сравнении со схемой Rd результаты всех 4 исследованных схем достаточно близкие, поэтому все они могут применяться. Резистентность к леналидомиду при наборе препаратов, который сейчас доступен, можно рассматривать как одно из самых неблагоприятных биологических событий.

Не так неприятна ситуация резистентности к бортезомибу. При анализе исследований POLLUX (Dara-Rd) и CASTOR (Dara-Vd) отмечается разница медианы ВВП в 3 раза в пользу применения леналидомида.

У каких пациентов можно считать истинной рефрактерность к леналидомиду? Исследование группы профессора М.А. Dimoroulos посвящено анализу влияния различных факторов предшествующего лечения на эффективность применения помалидомида и дексаметазона (ВВП) у пациентов, которые ранее получали леналидомид. Доза леналидомида (5 мг или 25 мг) на момент прогрессирования не влияет на результаты. Чем больше длительность терапии леналидомидом, тем результаты лучше. Это глобальная характеристика чувствительности к иммуномодуляторам: если чувствительность к леналидомиду была длительной, то чувствительность к помалидомиду также будет продолжительной. Перерыв в лечении до назначения помалидомида у больного с прогрессированием на

фоне леналидомида позволяет миеломным клеткам восстановить свою чувствительность к иммуномодуляторам. Основной вывод из этого исследования: доза леналидомида не имеет значения, если у пациента отмечается прогрессирование при любой дозе, значит, у него наблюдается резистентность.

В исследовании CANDOR (Dara-Kd/Kd) у 46 % пациентов имел место 1-й рецидив ММ, у около 30 % – резистентность к леналидомиду. Медиана ВВП составила 28 мес при терапии триплетом Dara-Kd против 15 мес при применении Kd.

Дизайн исследования IKEMA (Isa-Kd/Kd) очень близок к CANDOR, в него были включены пациенты с сопоставимыми характеристиками. Частота глубоких ответов (строгих полных и полных) составила 44 и 20 % при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно. При оценке МОБ в костном мозге с помощью NGS выявлено 33 % больных с МОБ-отрицательным статусом против 15 % пациентов; число больных с МОБ-отрицательным статусом, у которых получен полный ответ (без циркулирующего парапротеина), составило 26 % против 15 % соответственно. У части пациентов парапротеин может циркулировать до 3 мес. У пациентов, у которых сохраняется секреция, исследование МОБ в костном мозге необходимо дополнять методами визуализации, в первую очередь ПЭТ/КТ. При получении МОБ-негативности по 2 технологиям значимость теста резко возрастает. Медиана ВВП при терапии по схемам Isa-Kd и Kd составила 36 и 19 мес соответственно, что лучше, чем в исследовании CANDOR.

В исследовании IKEMA III фазы включались пациенты с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин, т. е. со среднетяжелой почечной недостаточностью. Больные с клиренсом креатинина <30 мл/мин в исследование не включались. Полный почечный ответ (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин) у таких пациентов в исследовании был достигнут в 52 % против 31 %, а устойчивый почечный ответ (не менее 2 мес) – в 32 % против 8 % случаев при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно. Это важный показатель, так как в большинстве исследований восстановление функции почек четко коррелировало с увеличением ОВ.

Известно, что мягкотканые плазмцитомы в дебюте болезни при терапии 1-й линии быстро регрессируют. У пациента, получившего несколько линий терапии, возникновение мягкотканой экстрамедуллярной плазмцитомы ассоциировано с очень плохим прогнозом. В исследовании IKEMA таких пациентов в группе Isa-Kd было 12, в группе Kd – 7. При использовании триплета ВВП составила 19 мес, при этом половина больных достигли ответа и четверть больных – полной ремиссии с МОБ-отрицательным ответом. Добавление 3-го препарата всегда увеличивает частоту нежелательных явлений. Любое антитело повышает частоту инфекционных осложнений, прежде всего пневмоний. В исследовании IKEMA частота нежелательных

явлений III степени, выше составила 83 % против 73 %, частота серьезных нежелательных явлений — 70 % против 60 %, частота нежелательных явлений, потребовавших остановки терапии, — 12 % против 18 % при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно.

Естественно, что с эволюцией MM, когда каждая последующая ремиссия становится все короче, глубокие ответы получить труднее. При 1-м рецидиве вероятность ответа составляет 74 %, снижаясь до 11 % при 6-м рецидиве.

С появлением CAR-T-клеточной терапии стало возможным и в 6-й линии терапии получить строгий полный ответ в 80 % случаев. При двойной рефрактерности опцией терапии становятся комбинации на основе помалидомида и дексаметазона с моноклональными антителами. Три исследования, изучающие эти схемы, — ICARIA (Isa-Pd), ELOQUENT-3 (Elo-Pd) и APOLLO (Dara(подкожно)-Pd). Характеристика пациентов, включенных в исследования ICARIA и ELOQUENT-3, схожа: около 70 % больных имели двойную рефрактерность. В исследовании APOLLO количество линий терапии было меньше, 42 % пациентов имели двойную рефрактерность. В настоящее время популяция больных меняется в связи с широким применением VRd в 1-й линии и все схемы на основе помалидомида все чаще стремятся использовать при 1-м рецидиве заболевания как опции спасения. В исследовании APOLLO с включением пациентов с 2 линиями терапии в анамнезе медиана ВБП составила 12 мес против 7 мес при терапии Dara-Pd и Pd соответственно. Частота ответов при применении триплета оказалась выше: частота глубоких ответов составила 27 % против 6 % в группах Dara-Pd и Pd соответственно. В исследовании II фазы ELOQUENT-3 медиана ВБП составила 10 мес против 5 мес, частота общего ответа — 53 % против 26 % при терапии по схемам Elo-Pd и Pd соответственно. Последние данные исследования ICARIA были опубликованы в 2023 г.: медиана ВБП составила 11 мес против 6 мес в группах Isa-Pd и Pd соответственно. При применении терапии Pd было больше случаев прекращения терапии в связи с токсичностью, чем при использовании триплета, — 14 и 12 % соответственно. Пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) в группе Isa-Pd было 32 и в группе Pd — 15. Частота полного ответа со стороны почек составила 72 % против 38 %, устойчивого полного ответа — 31 % против 19 % при терапии Isa-Pd и Pd соответственно, что подтверждает эффективность данной терапии для пациентов с нарушенной функцией почек.

Пациентов с тяжелым нарушением функции почек прицельно набирали в исследования MM-007, MM-013, изучающие помалидомид и дексаметазон. Результаты показали, что помалидомид и дексаметазон хорошо переносимы и не требуют коррекции дозы.

Результатов клинических исследований тройных комбинаций на основе помалидомида пока не

опубликовано, поэтому приходится ориентироваться на данные описания небольших когорт и клинических случаев. Так, опубликовано клиническое наблюдение пациента из Японии с MM с иммунологическим типом IgD, диабетом, выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 5,3 мл/мин). В течение 3 лет пациент получал 5 различных линий терапии, включающих бортезомиб, леналидомид, помалидомид, элутузумаб. При очередном прогрессировании в рамках 6-й линии терапии больному была назначена комбинация Isa-Pd с быстрым достижением полного ответа. Преимуществом использования изатуксимаба у пациентов с MM и тяжелым нарушением почечной функции, в том числе получающих заместительную почечную терапию, является возможность разведения изатуксимаба в 5 % растворе глюкозы вместо 0,9 % раствора NaCl, что не вызывает изменения тщательно подбираемого электролитного баланса у этих больных.

Как для схемы Isa-Kd, так и для Isa-Pd опубликованы данные об эффективности у пациентов с предшествующими плазмочитомами мягких тканей, которые возникли при рецидиве заболевания. При использовании тройной комбинации Isa-Pd достигается 50 % ответов против 10 % при терапии по схеме Pd, что транслируется в лучшие показатели выживаемости (однолетняя ОВ 71 % против 23 % соответственно).

Данные реальной клинической практики могут отличаться от результатов исследований, поскольку около 30–40 % пациентов от общей популяции больных MM по характеристикам не включаются в исследования (ECOG 3–4, неизмеримое заболевание, другие опухоли в анамнезе и др.). Поэтому интерес представляют результаты лечения по изучаемым схемам в реальной клинической практике. В исследование из Великобритании были включены 107 пациентов с медианой предшествующих линий терапии 3, получающих лечение по программе Isa-Pd. Медиана циклов терапии составила 7, медиана ВБП — 10,9 мес, что полностью соответствует данным исследования ICARIA (11,1 мес), также совпадали частота полных ответов и нежелательных ответов.

Еще более интересное исследование IMAGE проведено во Франции. В него были включены 300 больных MM, получающих Isa-Pd в рамках раннего доступа. Особенности явились малое количество линий предшествующей терапии (медиана 2), резистентность к леналидомиду у 73 % пациентов, к даратумумабу — у 19 %. Общая медиана ВБП составила 12,4 мес, что больше, чем в исследовании ICARIA. При этом у пациентов с 1 линией терапии в анамнезе на момент анализа (медиана срока наблюдения 14,2 мес) медиана ВБП не была достигнута.

Интересно отметить, что резистентность к леналидомиду ухудшает результаты: анализ в подгруппах пациентов показал, что при наличии резистентности медиана ВБП составляет 9 мес, при отсутствии — 20 мес.

Также интересны результаты у пациентов, ранее получавших или не получавших даратумумаб: у больных, у которых ранее применялся даратумумаб, медиана ВБП составляла 16,6 мес, если препарат не использовался — 8 мес.

Механизм возникновения резистентности к анти-CD38-антителам — утрата экспрессии рецептора CD38. У разных препаратов различный механизм действия, но результаты клинических исследований сопоставимы. Из опыта клинической практики известно, что если у пациента не наблюдалось ответа на бортезомиб, то через какое-то время у него есть вероятность получить эффект от терапии. Есть исследования, в которых сразу после резистентности к даратумумабу назначался изатуксимаб в монорежиме. Если интервал между введениями препарата был менее 6 мес, ответ не будет получен, но через 6 мес чувствительность восстанавливалась, что давало возможность назначить последующую терапию и рассчитывать на эффект. В отношении нежелательных явлений в реальной клинической практике воспроизводятся результаты исследований. Вследствие нежелательных явлений отмена изатуксимаба потребовалась лишь у 1 % больных, всей комбинации — лишь у 3 %.

Терапия пациентов с рецидивами ММ — достаточно сложная задача в связи с их предлеченностью. Особенности больных является то, что достаточно быстро у них развивается резистентность к бортезомибу и леналидомиду — двойная рефрактерность. В соответствии с современными международными рекомендациями в случае двойной рефрактерности должны применяться схемы, построенные на карфилзомибе или помалидомиде с добавлением моноклональных терапевтических антител, либо на рецепторе CD38, либо на SLAMF7. В российских рекомендациях эти схемы также указаны. Схемы, построенные на моноклональных антителах, отличаются большей частотой полных ответов, более высокой выживаемостью.

Далее **Т.А. Митина** представила доклад «Новое в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Новые комбинации, новая эффективность». Определение «рефрактерная ММ» включает рефрактерную/рецидивирующую ММ, первично-рефрактерную ММ и двойную рефрактерность.

Сейчас в России зарегистрировано 5 режимов (но есть потребность в большем количестве) терапии пациентов с ММ с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам:

- даратумумаб в монорежиме;
- карфилзомиб в монорежиме;
- комбинация Pd;
- Isa-Pd;
- Elo-Pd.

Даратумумаб доступен для пациентов с ММ в программе «14 высокозатратных нозологий» (14 ВЗН), но только в монорежиме. При его использовании противоопухолевый ответ составляет 31 %, медиана ВБП — 14 мес.

Монотерапия карфилзомибом изучалась в исследовании FOCUS, результаты которого показали некоторые предпочтения препарата по сравнению с циклофосфамидом и дексаметазоном.

Помалидомид доступен в программе «14 ВЗН» для пациентов, в том числе с двойной рефрактерностью, и назначается в виде схемы Pd. Помалидомид более эффективен, чем его предшественники талидомид и леналидомид, и имеет тройной механизм действия:

- прямой противоопухолевый ответ. Мишенью является белок цереблон, связь с этим белком вызывает дегидратацию факторов транскрипции, что в конечном итоге приводит к апоптозу и остановке клеточного цикла;
- активность в отношении ингибирования стромальных клеток, достигаемая путем антиангиогенеза, когда происходит уменьшение экспрессии VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), и в определенном отношении активность в отношении ингибиторов остеокластов;
- противоопухолевый иммуномодулирующий эффект, который проявляется в усилении пролиферации эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров, также параллельно происходит угнетение образования воспалительных цитокинов.

Доказан эффект синергизма помалидомида с дексаметазоном, что приводит к угнетению пролиферации клеток ММ, устойчивых к леналидомиду. Эффективность помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона (Pd) для лечения рефрактерной/рецидивирующей ММ доказана в клинических исследованиях ММ-003 (сравнение с высокодозным дексаметазоном) и STRATUS.

В исследовании ММ-003 комбинация Pd продемонстрировала эффективность на уровне 31 % противоопухолевых ответов против 10 % при использовании дексаметазона в высоких дозах. Медиана ВБП на фоне терапии Pd составила 4,0 мес против 1,9 мес в группе высокодозного дексаметазона, медиана ОВ — 13 мес против 8 мес соответственно. Следует отметить, что применение Pd одинаково эффективно в разных группах, в том числе высокого цитогенетического риска.

В исследовании STRATUS (ММ-010) около 80 % пациентов имели двойную рефрактерность. При терапии комбинацией Pd медиана ОВ составила 11,9 мес, медиана ВБП — 4,6 мес. Нежелательными явлениями были нейтропения, анемия и инфекции, что ожидаемо в связи с предлеченностью пациентов. Зафиксировано чуть более 32 % общих ответов. Частота общих ответов в группах с резистентностью к бортезомибу, леналидомиду или двойной рефрактерностью была сопоставима. Прекратили лечение только чуть более 1 % больных, что показывает возможность адекватного контроля над инфекционными осложнениями.

Результаты этих исследований показывают эффективность помалидомида при резистентности к леналидомиду и двойной рефрактерности. Комбинация Pd

продемонстрировала одинаковую эффективность в отношении различных цитогенетических рисков.

Применение помалидомида у больных с нарушением почек безопасно, поскольку препарат не обладает нефротоксичностью, что подтверждено данными большого количества исследований. Объединенный анализ 3 исследований помалидомида показал отсутствие разницы в его эффективности у пациентов с сохранной функцией почек и при почечной недостаточности. ВБП и ОВ у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ и почечной недостаточностью зависели от степени тяжести нарушения функции почек, снижаясь с ее нарастанием. Триплеты на основе помалидомида в терапии ММ лучше двойных комбинаций. Так, результаты исследования III фазы ELOQUENT показали, что добавление моноклонального антитела элутузумаба к Pd повышает ВБП до 10 мес против 4,7 мес и увеличивает противоопухолевый ответ до 53 % против 26 % при применении комбинации Pd. Данные по безопасности свидетельствуют о том, что добавление моноклонального антитела не приводит к тяжелым осложнениям, схема достаточно безопасна. Эффективность помалидомида выше в 3-й линии терапии. Комбинация с помалидомидом высокоэффективна в лечении рефрактерной/рецидивирующей ММ, при рефрактерности к леналидомиду и двойной рефрактерности.

Докладчик также представила данные о биоэквивалентности дженерика помалидомида.

Правовые аспекты оказания медицинской помощи в гематологии были освещены **У.Л. Джулакяном**. Получение качественной медицинской помощи (КМП) — основная цель пациента как потребителя медицинских услуг. Обеспечение КМП — основная задача здравоохранения. Эталонность при оказании медицинской помощи зафиксирована в статье 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками, стандартами, клиническими рекомендациями. Статья 2 того же закона определяет КМП как совокупность характеристик, которые отражают своевременность медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, а также степень достижения результата, который запланирован. В статье 10 указаны различные аспекты КМП, в том числе необходимость не только уровня квалификации врача, но и применения порядков, стандартов, клинических рекомендаций.

Нормативно-правовая документация, напрямую определяющая КМП в гематологии, — Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология», а также стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и другие нормативно-правовые акты, приказы и распоряжения. В Порядке оказания медицинской помощи по профилю «гематология» определены коды Международной классификации болезней: C81–C96, D45–D47, D50–D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1.

С 1 января 2022 г. существует новый порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология». Возникли определенные разночтения порядков по профилям «гематология» и «онкология». Есть определенные точки пересечения, поскольку заболевания с кодами C81–96 и D45–47 вошли в оба порядка. Это вызывает путаницу при требовании сертификата или свидетельства об аккредитации по онкологии у врача-гематолога при проведении медико-экономического контроля, а также уменьшает оплату стоимости случая. При медико-экономическом контроле эксперты проверяют наличие лицензии на оказание медицинской помощи по онкологии. В постановлении Правительства о государственных гарантиях и территориальных программах указаны услуги по онкологии. Эксперты считают, что поскольку пациентам оказываются услуги по онкологической клинико-статистической группе, то учреждение должно быть лицензировано по онкологии. В связи с этим врач-гематолог должен иметь сертификат онколога. Многие эксперты, которые проводят клинико-экономический контроль, ставят коды нарушений 1.8 и 1.9. В данном случае предлагается писать протокол разногласия и переводить экспертизу в экспертизу КМП. В протоколе разногласия можно указать, что медицинская помощь была оказана в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н и Приказом Минздрава России 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» и направить историю на экспертизу КМП врачом-гематологом. Можно ссылаться также на Приказ Минтруда России 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог». В нем указаны такие трудовые действия и необходимые умения, как назначение специфической таргетной, химио- и иммунотерапии пациентам с заболеваниями системы крови, т. е. врач-гематолог может назначать химиотерапию и для этого ему не нужно иметь сертификат онколога.

НМИЦ гематологии (Москва) обратился в Минздрав России с консолидированной позицией экспертов, подписанной главным гематологом совместно с главным онкологом, с просьбой направить соответствующие разъяснения в субъекты России, чтобы от врачей-гематологов не требовали прохождения

подготовки и получения сертификатов врачей-онкологов и наоборот.

В мае 2023 г. вышел Приказ Минздрава России № 206н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием», который вступил в действие с 1 сентября. Новшеством является то, что гематолог может стать онкологом после прохождения специальной подготовки.

Следующий вопрос – необходимость наличия онкологического или гематологического консилиума. При медико-экономической экспертизе возникает вопрос о том, что в истории болезни нет онкологического консилиума. При этом снятие может быть вплоть до 50 % по коду дефекта 3.11 «Отсутствие в медицинской документации результатов обследований, осмотров, консультаций специалистов, дневниковых записей, позволяющих оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер, условия предоставления медицинской помощи и провести оценку качества оказанной медицинской помощи». Если медицинская помощь оказывается в рамках программы государственных гарантий, то в истории болезни обязательно должен быть отражен консилиум.

Путаница между онкологическим и гематологическим консилиумами возникла с 2020 г., когда часть гематологических заболеваний была включена в федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Эти заболевания стали оплачиваться вместо профиля «гематология» по профилю «онкология». Поскольку эти клинико-статистические группы входят в онкологию, то многие эксперты считают, что необходимо требовать, чтобы все было исполнено в соответствии с порядком по онкологии.

Необходимость онкологического консилиума возникла в 2018 г. и связана с письмом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30.08.2018 № 10868/30/и «О направлении Методических рекомендаций по организации и проведению контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, оказанной пациентам с подозрением на онкологическое заболевание и/или с установленным диагнозом онкологического заболевания». Впервые появилось требование эксперту проверить сведения о проведении консилиума. В то же время в соответствии с частью 1 статьи 37 Федерального закона № 323-ФЗ медицинская помощь оказывается согласно порядку, стандартам и клиническим рекомендациям. Если пациент получает лечение в гематологическом отделении, эти требования касаются порядка по профилю «гематология».

Оказание медицинской помощи за счет бюджетного финансирования регламентирует Постановление Правительства России от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». В нем

указано, что при онкологических заболеваниях оказание медицинской помощи в рамках указанных тарифов осуществляется при наличии медицинских показаний, решения соответствующей врачебной комиссии (консилиума) или рекомендаций профильной федеральной медицинской организации (национального медицинского исследовательского центра), в том числе по результатам консультации с использованием телемедицинских (дистанционных) технологий.

Соответственно, однозначного требования о наличии именно онкологического консилиума в руководящих документах не содержится, есть требование о необходимости определения коллективного решения о назначении лечения, оформленного в виде заключения либо врачебной комиссии, либо консилиума без конкретного перечня членов комиссии (консилиума). При этом решение комиссии (консилиума) не нужно оформлять при каждой госпитализации, целесообразно это делать только при назначении первичного лечения, констатировании ответа на лечение/резистентности/рецидива, смене линии терапии, назначении паллиативного лечения.

Еще одним вопросом является назначение лекарственных препаратов. В соответствии с Приказом Минздрава России 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» назначение лекарственных препаратов для медицинского применения должно проводиться с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний. Назначение лекарственного препарата рекомендуется записывать в дневнике-осмотре, не использовать «см. лист назначений». Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты...» определяет, что сведения о назначенном лекарственном препарате (наименование лекарственного препарата, дозировка, способ введения и применения, режим дозирования, продолжительность лечения и обоснование назначения лекарственного препарата) вносятся медицинским работником в медицинскую документацию пациента. Назначение лекарственного препарата должно проводиться в соответствии с инструкцией по его применению, и именно это соответствие будут оценивать различные органы при проверке истории болезни.

Применимые коды дефектов при экономической экспертизе – 3.2.1 («не повлияло на состояние здоровья застрахованного лица»), 3.2.2 («приведшее к ухудшению состояния пациента (застрахованного) либо создавшее риск возникновения нового заболевания»), которым соответствуют разные коэффициенты снижения оплаты и штрафов. Эти коды составляют 80–90 % всей обоснованной дефектуры КМП. Когда эксперт проводит экспертизу КМП по жалобам для

следственных органов, Роспотребнадзора и др., необходимо убедиться в том, что причинно-следственная связь не только констатирована, но и обоснована с приведением патогенетического взаимодействия нарушений с неблагоприятным исходом. Есть также код дефекта 3.13. «Необоснованное назначение лекарственных препаратов; одновременное назначение лекарственных препаратов со схожим фармакологическим действием; нерациональная лекарственная терапия, в том числе несоответствие дозировок, кратности и длительности приема лекарственных препаратов с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, связанные с риском для здоровья пациента».

Таким образом, лекарственные препараты следует назначать в соответствии с инструкцией по применению. Назначение вне зарегистрированных показаний для применения нужно оформлять протоколом врачебной комиссии. Пациент должен получать качественную и безопасную медицинскую помощь. Назначение терапии off-label подразумевает не только качество, но и безопасность применения лекарственного препарата. В истории болезни кроме решения врачебной комиссии должно быть информированное добровольное согласие пациента на применение данного препарата вне зарегистрированных показаний, поскольку судебные и следственные органы могут расценить это как нарушение инструкции производителя по безопасности его использования.

В настоящее время внесены изменения в правила обязательного медицинского страхования, которые позволяют использовать для лечения в стационаре лекарственные препараты, предоставленные самим пациентом или благотворительными фондами. Желательно, чтобы фонд предоставлял препарат через аптеку медицинской организации. При проведении медико-экономической экспертизы использование препаратов, приобретенных пациентом, может быть расценено как нарушение. Суды имеют иную точку зрения, говоря о праве пациента на основании решения врачебной комиссии использовать лекарственное средство, не указанное в стандарте медицинской помощи и перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, приобретенное за счет личных средств пациента.

Медицинская помощь должна оказываться на основе стандартов и клинических рекомендаций. Однако они имеются не для каждого заболевания, например их нет для орфанных болезней. Иногда стандарты и рекомендации для лечения взрослых и детей противоречат друг другу или есть стандарт, но нет клинических рекомендаций. В 2023 г. разработаны стандарты для лечения железодефицитной анемии и  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Следует обратить внимание, что в стандартах указано на необходимость ежедневной записи врача в истории болезни. Нужно уделять внимание программе государственных гарантий, особен-

но в отношении сроков ожидания и получения медицинской помощи. При проведении экономической экспертизы рассматриваются эти вопросы. Также важно проводить поддерживающую терапию должным образом, иначе это может привести к ухудшению состояния пациента (код дефекта 3.2.2).

С 01.03.2023 вступил в силу Приказ Минздрава России от 05.08.2022 № 530н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара и порядков их ведения». Вся первичная медицинская документация должна вестись по этим формам. Если при проведении экспертизы не предоставляется история болезни, автоматически ставится код дефекта 2.12 с полным снятием оплаты.

Важно правильное заполнение информированного согласия с указанием фамилии, имени, отчества и должности медицинского работника. Если эта информация полностью не указана, информированное согласие будет признаваться дефектным и применяться код 2.13 – 10 % снятия оплаты. Нарушение, которому экспертом присвоен код дефекта 2.14 (различные искажения, исправления, «вклейки»), приводит к 50 % снятию оплаты. Оформление дневниковых записей должно быть ежедневным, даже в выходные и праздничные дни. В дневном стационаре должны быть 2 записи в день: утром при поступлении пациента и при уходе домой. В них отражается состояние пациента в течение дня. В дневниковых записях должно быть отражено достижение целей наблюдения, т. е. тяжесть состояния пациента, связанного с опухолью, отсутствие прогрессирования, показаний к скорой помощи, риска осложнений основного и сопутствующего заболеваний.

Заключительный доклад в секции и конференции «Место ингибиторов BCL-2 в терапии острых миелоидных лейкозов» был представлен **В.А. Шуваевым**. Механизм действия ингибитора BCL-2 венетоклакса в наибольшей степени связан с восстановлением эффективности апоптоза в опухолевых клетках. Большинство пациентов с ОМЛ, особенно пожилого возраста, не являются кандидатами на проведение стандартной химиотерапии и трансплантации, не будут включены в клинические исследования в связи с тяжестью состояния и сопутствующей патологией. В течение последних 10 лет существует устойчивый тренд на включение таргетных препаратов в терапию ОМЛ, снижение агрессивности лечения и перевод лечения части пациентов в амбулаторные условия.

Основной причиной смерти пациентов с ОМЛ остаются инфекционные осложнения. Их риск в стационарах в связи с полирезистентной флорой многократно выше, чем в амбулаторных условиях. В настоящее время появились возможности перевода в амбулаторные условия самой уязвимой категории

больных с ОМЛ – пациентов в возрасте старше 60 лет. Вариантами их лечения являются комбинации ингибиторов BCL-2 и гипометилирующих агентов, цитарабин. Использование этих комбинаций позволяет получать хорошие результаты. По сравнению со стандартной химиотерапией при использовании гипометилирующих препаратов и цитарабина отмечается невысокая частота полных ответов. Однако при добавлении к ним венетоклакса в стандартных дозах (исследования VIALE-A, VIALE-C) частота ответов повышается с 13–20 до 48–66 %. При этом удается получить ответ на лечение у пациентов не только с первичными острыми лейкозами, но и с предшествующими миелодиспластическими синдромами, бластными кризами, миелопролиферативными новообразованиями. Таким способом не достигается излечение, но увеличивается продолжительность жизни и обеспечивается ее хорошее качество.

Использование венетоклакса позволяет частично преодолеть неблагоприятное влияние наличия мутаций *TP53*, *FLT3*, *IDH1/2*. Результаты длительного наблюдения за пациентами с ОМЛ в исследованиях VIALE-A, VIALE-C показали, что при добавлении венетоклакса к азациитидину выживаемость увеличилась в 1,5 раза, а при наличии мутации *IDH1/2* – более чем в 3 раза. Нередко после получения даже полного ответа у больных ОМЛ сохраняются трансфузионная зависимость и необходимость в госпитализации. Венетоклаксом позволяет уменьшить частоту зависимости от гемотрансфузий (с 37–58 до 16–34 %), что снижает необходимость в госпитализациях, риски инфекционных осложнений и выраженность перегрузки железом. Наиболее частым осложнением при лечении ОМЛ являются цитопении IV степени. При лечении венетоклаксом побочными эффектами являются цитопении и наиболее часто нейтропения IV степени, требующие снижения дозы и отсрочки начала очередного курса. Вместе с тем после достижения полной ремиссии или полной ремиссии с неполным восстановлением даже с эпизодом нейтропении IV степени переход большинства пациентов на укороченный цикл не пре-

пятствует повышению ОВ за счет интенсификации лечения. При применении комбинации венетоклаксом + азациитидин в связи с быстрым наступлением ответа важно его оценить с помощью исследования костного мозга к концу первого цикла, чтобы определить, является ли нейтропения результатом терапии или персистирующего заболевания. Нейтропения поддается коррекции посредством отсрочки следующего цикла (пока абсолютное число нейтрофилов не восстановится до  $\geq 500$ /мкл). Около 60 % пациентов, получивших ответ на терапию, в группе венетоклаксом + азациитидин в конечном итоге перешли на 21/28-дневный цикл лечения. Примечательно, что у таких пациентов было меньше трансфузий тромбоцитов и более длительная независимость от трансфузий тромбоцитов после исходного уровня, чем у пациентов, которые перешли на 21/28-дневный цикл позднее. Цитопения, развившаяся при применении комбинации венетоклаксом + азациитидин, поддается коррекции с помощью модификации дозирования венетоклакса и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов без неблагоприятного влияния на исходы.

Методы лечения ОМЛ, особенно у пожилых пациентов, сейчас активно развиваются, благодаря чему появляются эффективные препараты. Использование новых технологий у больных этой группы позволяет значительно снизить затраты на поддерживающую терапию и необходимость стационарного лечения.

*Материал подготовил*

*д.м.н. Василий Анатольевич Шубаев,*  
*заведующий клинико-диагностическим отделением*  
*гематологии и химиотерапии с дневным стационаром*  
*ФГБУ «Российский научно-исследовательский*  
*институт гематологии и трансфузиологии*  
*Федерального медико-биологического агентства»,*  
*профессор кафедры гематологии и трансфузиологии*  
*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия*  
*непрерывного профессионального образования»*  
*Минздрава России*

#### Модераторы:

**Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Эксперты:**

**Фадеев Роман Сергеевич**, к.б.н., заведующий лабораторией фармакологической регуляции клеточной резистентности ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН»

**Румянцев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

**Зулькарнаев Алексей Батыргараевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры нефрологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Чуксина Юлия Юрьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Фадеева Ирина Сергеевна**, к.б.н., заведующая лабораторией биомедицинских технологий ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино

**Джулакян Унан Левонович**, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Рукавицын Олег Анатольевич**, д.м.н., профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя

**Шуваев Василий Анатольевич**, д.м.н., заведующий клинко-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Захаров Сергей Геннадьевич**, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

**Гальцева Ирина Владимировна**, д.м.н., заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Семочкин Сергей Вячеславович**, д.м.н., профессор, врач-гематолог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

**Желнова Евгения Ивановна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»