

# ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Лечение острых Rh-негативных  
лимфобластных лейкозов у взрослых**

---

**Фармакоэкономическое моделирование  
терапии хронического миелолейкоза**

---

**Аутологичная ТГСК при  
неблагоприятном течении лимфомы  
Ходжкина**

---

**Безопасность и эффективность  
длительной терапии ромипластимом  
при хронической иммунной  
тромбоцитопении**

---

3

# Двойной удар по болезни

Зарегистрировано  
новое показание  
для Рибомустина –  
лечение  
Множественной  
Миеломы<sup>8</sup>

- Уникальный двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит<sup>1</sup>
- Высокая эффективность в первой линии терапии ХЛЛ<sup>\*2,3</sup>
- Более эффективная и безопасная альтернатива СНОР в первой линии терапии индолентных НХЛ<sup>\*4</sup>
- Высокая частота ремиссий даже у предлеченных пациентов с индолентными НХЛ<sup>\*</sup>, в том числе рефрактерных к ритуксимабу<sup>5-7</sup>
- Хорошая переносимость даже у предлеченных пациентов<sup>5,7</sup>

Ссылки:

1. Gandhi V, Semin Oncol 2002; 29:4-11  
2. Knauf W. et al., J Clin Oncol 2009; 27(26):4378-4384  
3. Fischer K. et al., Blood 2009; 114:Abst #205

4. Rummel MJ et al., Blood 2009; 114:Abst #405  
5. Friedberg et al., J Clin Oncol 2008  
6. Rummel MJ et al., J Clin Oncol 2005;23:3383-9

7. Cheson BD et al., Blood 2009; 114:Abst #2681  
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Рибомустин ЛСР-006546/10 от 08.07.2010

\* ХЛЛ – хронический лимфолейкоз  
НХЛ – неходжкинские лимфомы

Представительство компании  
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды), г. Москва  
109147, г. Москва, ул. Марксистская, 16,  
тел.: +7 (495) 737-07-55; 737-07-56;  
факс: +7 (495) 737-07-57

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь  
с полной инструкцией по медицинскому  
применению препарата Рибомустин  
РУ ЛСР-006546/10 от 08.07.2010  
RUS/BEN/12.2013/3000/Borges/1247 Реклама



**Рибомустин**  
бендамустин

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# ЗАРСИО® – высокий профиль эффективности и безопасности мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови при трансплантации костного мозга\*\*



Материал предназначен для медицинских  
(фармацевтических) работников.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Рег. номер: ЛП-001302

\*Швейцарский подход к качеству

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАРСИО®

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** ЗАРСИО®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** филграстим

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** раствор для внутривенного и подкожного введения

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Сохранение продолжительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластических синдромов), а также сокращение продолжительности нейтропении у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, что считается фактором повышенного риска длительной тяжелой нейтропении. Эффективность и безопасность филграстима сопоставимы при проведении цитотоксической химиотерапии у детей и взрослых. Мобилизация периферических стволовых клеток (ПСКК), в том числе после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток у здоровых доноров (аллогенные ПСКК). Наследственная периодическая или идиопатическая нейтропения у взрослых и детей с абсолютным числом нейтрофилов  $0.5 \times 10^9/\text{л}$  и менее, при узависии в анамнезе на тяжелые рецидивирующие инфекции. Длительное лечение филграстимом показано для увеличения числа нейтрофилов и для снижения частоты и продолжительности нежелательных эффектов, связанных с инфекционными осложнениями. Профилактика бактериальных инфекций и лечение стойкой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов равно  $1.0 \times 10^9/\text{л}$  и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции при неэффективности других способов лечения.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе. Повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий. Наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол). Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения. Препарат не должен быть использован с целью увеличения дозы цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных. Одновременная лучевая и химиотерапия. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Период новорожденности.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз, вторичный острый миелобластный лейкоз (у пациентов в возрасте до 55 лет, без цитогенетических аномалий), превышение надиря (числа лейкоцитов в анализе крови  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  для мобилизации ПСКК —  $> 70 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов, которые получают высокие дозы препаратов химиотерапии по поводу злокачественных новообразований, одновременное применение однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов, у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников (менее  $2.0 \times 10^6$  CD34+ клеток/л), тромбоцитопения (с числом тромбоцитов в анализе крови менее  $100000/\text{мм}^3$ ), спленомегалия, инфильтративное поражение легких, серповидоклеточная болезнь, нейтропения, обусловленная поражением костного мозга инфекционного генеза или опухолями новообразованиями (лимфома).

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** Данные о применении филграстима в период беременности ограничены. При назначении филграстима беременным следует внимательно оценивать соотношение польза-риск, сопоставляя ожидаемый терапевтический эффект для матери с возможным риском для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Цитотоксическая химиотерапия: Суточная доза Зарсио® — 0,5 мл. ЕД/кг массы тела, в виде подкожных (предпочтительно) инфузий или внутривенных инфузий в течение 30 минут 1 раз в день. Первая доза вводится не ранее, чем через 24 часа после курса цитотоксической химиотерапии, ежедневно до тех пор, пока общее число нейтрофилов не достигнет нормальных значений. Не рекомендуется прерывать лечение препаратом до периода числа нейтрофилов через надир. Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга: Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио® — 1,0 мл. ЕД/кг массы тела в сутки. Первую дозу Зарсио® следует вводить не ранее, чем через 24 часа после проведения цитотоксической химиотерапии, и не позже, чем через 24 часа после трансплантации костного мозга. Корректировка дозы: После максимального снижения числа нейтрофилов (надиря) суточную дозу Зарсио® необходимо скорректировать в зависимости от изменения числа нейтрофилов.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови: Больные, получающие миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Зарсио® применяют в виде короткой внутривенной инфузии в течение 30 минут, либо длительной подкожной или внутривенной инфузии в течение 24 часов. Для мобилизации ПСКК при применении препарата Зарсио® в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 1,0 мл. ЕД/кг массы тела в сутки в течение 5–7 дней подряд. Обычно проводят 1–2 сеанса лейкафереза на 5-й и 6-й день. Не следует менять дозу препарата до завершающего лейкафереза. Для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии Зарсио® может также вводиться в виде длительной подкожной инфузии в течение 24 часов. Рекомендуемая доза 0,5 мл. ЕД/кг массы тела в сутки ежедневно, начиная с первого дня после завершения курса химиотерапии и до тех пор, пока количество нейтрофилов не перейдет ожидаемый надир и не достигнет нормы. Лейкаферез следует проводить в течение периода возрастания абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) с  $< 0.5 \times 10^9$  до  $> 5.0 \times 10^9$ . Больным, не получавшим интенсивной химиотерапии, проводят 1 сеанс лейкафереза. Здоровые доноры перед аллогенной трансплантацией ПСКК. Для мобилизации ПСКК перед аллогенной трансплантацией ПСКК у здоровых доноров рекомендуемая доза Зарсио® 1,0 мл. ЕД/кг массы тела в сутки п/к в течение 4–5 дней подряд. Лейкаферез проводят с 5-го дня и при необходимости продолжают до 6-го дня с целью получения  $4 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг массы тела реципиента. Врожденная нейтропения: начальная доза 1,2 мл. ЕД/кг массы тела в сутки однократно или дробными дозами подкожно. Идиопатическая и периодическая нейтропения: начальная доза 0,5 мл. ЕД/кг массы тела в сутки однократно или дробными дозами подкожно. Подбор дозы препарата: Сначала вводят ежедневно до достижения и стабильного превышения показателя количества нейтрофилов  $1.5 \times 10^9/\text{л}$ . После достижения терапевтического эффекта определяют минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Через 1–2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить в зависимости от эффективности терапии. Впоследствии каждые 1–2 недели проводят индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофилов в диапазоне  $1.5\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$ . При тяжелых инфекциях возможно более быстрое увеличение дозы. Суточная доза Зарсио® не должна превышать 24 мг/кг. ВИЧ-инфекция. Восстановление числа нейтрофилов: начальная — 0,1 мл. ЕД/кг массы тела в сутки подкожно с увеличением дозы максимум до 0,4 мл. ЕД/кг массы тела до нормализации числа нейтрофилов (АЧН  $> 2.0 \times 10^9/\text{л}$ ). Поддержание нормального числа нейтрофилов: После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза 0,300 мг/сутки 2–3 раза в неделю через день.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Онкологические пациенты: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, кожную сыпь, крапивницу, антигистергический отек, одышку и снижение артериального давления; головная боль, снижение артериального давления; боль в горле, кашель, одышка, кровохарканье; сыпь, алоpecia; боли в костях, суставах и мышцах (слабые или умеренные); тошнота, рвота, запоры, диарея; дисурические расстройства; повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации мочевой кислоты; астения, восстановление слизистых оболочек, боль в грудной клетке. Доноры: лейкоцитоз и транзиторная тромбоцитопения; спленомегалия; головная боль, одышка; боли в костях, суставах и мышцах (транзиторные); повышение активности щелочной фосфатазы. Пациенты с ТХН: анемия, спленомегалия (прогрессирующая в ряде случаев), тромбоцитопения; головная боль, носовое кровотечение; сыпь, алоpecia, кожный васкулит; боли в костях, суставах и мышцах (слабые или умеренные); остеопороз, артралгия; диарея, гепатомегалия; темтурия; повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, повышение концентрации мочевой кислоты, повышение концентрации глюкозы; боль в месте инъекции, реакции в месте инъекции, повышенная утомляемость.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ. Во время лечения необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превысит  $50 \times 10^9/\text{л}$  после достижения ожидаемого надиря, следует немедленно отменить препарат. Если Зарсио® применяется для мобилизации ПСКК, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до  $> 70 \times 10^9/\text{л}$ . Известно также о развитии реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у больных, получающих Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Необходимо тщательно контролировать размеры селезенки. Рекомендуется регулярный контроль развернутого анализа крови.

RU1409243557

ЗАО «Сандоз», 12331, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3  
тел. +7 (495) 660 75 09, www.sandoz.ru

\* Биофармацевтика

\*\* Lefère F. et al. Adv Ther 2011;28(4):304-310

# ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

## НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



## НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:  
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15  
и по телефону:  
+7 (499) 929-96-19.  
Адрес электронной почты:  
[abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)



[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

С 2006 года журнал «Онкогематология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

# ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## ONCOHEMATOLOGY

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*проф., д.м.н. Е.В. Самочатова*  
Заместители главного редактора  
*проф., д.м.н. В.В. Птушкин,*  
*проф., д.м.н. Б.В. Афанасьев*  
Ответственный секретарь  
*д.м.н. Ю.В. Румянцева*

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*проф., д.м.н. О.В. Алейникова (Минск)*  
*проф., д.м.н. А.К. Голенков (Москва)*  
*проф., д.м.н. А.И. Карачунский (Москва)*  
*д.м.н. Е.Н. Паровичникова (Москва)*  
*проф., д.м.н. Ю.А. Криволапов (С.-Петербург)*  
*доц., д.м.н. М.Л. Минков (Австрия)*  
*д.м.н. Н.В. Мякова (Москва)*  
*к.м.н. Е.А. Никитин (Москва)*  
*проф., д.м.н. О.А. Рукавицын (Москва)*  
*проф., д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)*  
*д.м.н. Л.П. Менделеева (Москва)*  
*к.м.н. Л.Г. Фечина (Екатеринбург)*  
*д.м.н. А.Л. Усс (Минск)*

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*к.м.н. О.И. Крыжановский (США, Калифорния)*  
*проф., д.м.н. Е.А. Лукина (Москва)*  
*чл.-корр. РАМН И.В. Поддубная (Москва)*  
*чл.-корр. РАМН А.Г. Румянцев (Москва)*  
*к.м.н. В.А. Россиев (Самара)*  
*проф., д.м.н. А.Г. Талалаев (Москва)*

### EDITOR-IN-CHIEF

*Prof. Ye.V. Samochatova*  
Deputy Editors  
*Prof. V.V. Ptushkin,*  
*Prof. B.V. Afanasiev*  
Executive Secretary  
*D. Sci. Yu.V. Rumyantseva*

### EDITORIAL BOARD

*Prof. O.V. Aleynikova (Minsk)*  
*Prof. A.K. Golenkov (Moscow)*  
*Prof. A.I. Karachunskiy (Moscow)*  
*D. Sci. Ye.N. Parovichnikova (Moscow)*  
*Prof. Yu.A. Krivolapov (St.-Petersburg)*  
*D. Sci. M.L. Minkov (Austria)*  
*D. Sci. N.V. Myakova (Moscow)*  
*PhD Ye.A. Nikitin (Moscow)*  
*Prof. O.A. Rukavitsyn (Moscow)*  
*Prof. S.A. Rumyantsev (Moscow)*  
*D. Sci. L.P. Mendeleeva (Moscow)*  
*PhD L.G. Fechina (Yekaterinburg)*  
*D. Sci. A.L. Uss (Minsk)*

### EDITORIAL COUNCIL

*PhD O.I. Krijanovski (CA, USA)*  
*Prof. Ye.A. Lukina (Moscow)*  
*Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)*  
*Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)*  
*PhD V.A. Rossiyeв (Samara)*  
*Prof. A.G. Talalayev (Moscow)*

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина  
Корректор В.Е. Ефремова  
Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка О.В. Гончарук  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [baza@abvpress.ru](mailto:baza@abvpress.ru)  
Служба рекламы  
В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [gm@abvpress.ru](mailto:gm@abvpress.ru)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ №ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке  
материалов ссылка на журнал  
«Онкогематология» обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8346  
Онкогематология. 2014. №3. 1–76  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии  
ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.



2014

## ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

*Е. Н. Паровичникова, В. В. Троицкая, А. Н. Соколов, З. Х. Ахмерзаева, Л. А. Кузьмина, Л. П. Менделеева, Г. А. Клясова, С. К. Кравченко, Е. О. Грибанова, С. Н. Бондаренко, О. Ю. Баранова, Т. С. Капорская, Т. В. Рыльцова, А. С. Низамутдинова, Т. П. Загоскина, Е. Е. Зинина, О. С. Самойлова, А. В. Климович, Е. А. Карякина, А. С. Елуферьева, Л. В. Гаврилова, Т. С. Константинова, И. Ю. Торопова, А. С. Приступа, Н. А. Вопилина, Т. С. Тикунова, О. П. Скаморина, К. Д. Капранов, Т. Н. Обухова, И. В. Гальцева, М. А. Русинов, С. М. Куликов, В. Г. Савченко*

**Промежуточные результаты по лечению острых Rh-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL))** ..... 6

*В. А. Шуваев, К. М. Абдулкадыров, И. С. Мартынкевич, М. С. Фоминых*

**Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии** ..... 16

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

*Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянский, Н. Е. Иванова, А. А. Витрищак, М. Д. Владовская, Е. В. Морозова, С. Н. Бондаренко, Е. В. Семенова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев*

**Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора** ..... 25

*Н. В. Жуков, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, В. В. Птушкин, Б. В. Афанасьев, Н. Б. Михайлова, В. Б. Ларионова, Е. А. Демина, Н. Г. Тюрина, М. А. Вернюк, Е. Е. Караманешт, А. Г. Румянцев*

**Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика (часть II)** ..... 32

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

*В. В. Птушкин*

**Роль биоаналогов в профилактике нейтропении у онкологических больных** ..... 41

*Д. Дж. Кутер, Дж. Б. Бассел, Э. Ньюленд, Р. И. Баркур, Р. М. Лайонс, Дж. Вассер, Ж.-Ф. Виллард, Г. Масик, М. Руммель, К. Ни, С. Жун*

**Безопасность и эффективность длительной терапии ромиплостимом при хронической иммунной тромбоцитопении** ..... 47

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

*Е. О. Артеменко, А. Н. Свешиникова, М. А. Пантелеев*

**Программируемая клеточная смерть тромбоцитов при их свертывании** ..... 63

*Л. М. Мещерякова, А. А. Левина, М. М. Цыбульская, Т. В. Соколова*

**Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение** ..... 67

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

**Препарат Газива компании Рош одобрен в Европе для лечения пациентов с наиболее распространенным видом лейкоза** ..... 72

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ)** ..... 75

**HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE**

*Ye.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, A.N. Sokolov, Z.Kh. Akhmerzaeva, L.A. Kuzmina, L.P. Mendeleeva, G.A. Klyasova, S.K. Kravchenko, Ye.O. Gribanova, S.N. Bondarenko, O.Yu. Baranova, T.S. Kaporskaya, T.V. Ryltsova, A.S. Nizamutdinova, T.P. Zagoskina, Ye.Ye. Zinina, O.S. Samoylova, A.V. Klimovich, Ye.A. Karyakina, A.S. Yeluf'er'eva, L.V. Gavrilova, T.S. Konstantinova, I.Yu. Toropova, A.S. Pristupa, N.A. Vopilina, T.S. Tikunova, O.P. Skamorina, K.D. Kaplanov, T.N. Obukhova, I.V. Galtseva, M.A. Rusinov, S.M. Kulikov, V.G. Savchenko*

**Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL))** ..... 6

*V.A. Shuvaev, K.M. Abdulkadyrov, I.S. Martynkevich, M.S. Fominykh*

**Pharmacoeconomic modeling of target therapy of chronic myeloid leukemia in remission** ..... 16

**HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

*Ye.V. Kuzmich, A.L. Alyanskiy, N.Ye. Ivanova, A.A. Vitrischak, M.D. Vladovskaya, Ye.V. Morozova, S.N. Bondarenko, Ye.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*

**Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair** ..... 25

*N.V. Zhukov, A.L. Uss, N.F. Milanovich, V.V. Ptushkin, B.V. Afanasiev, N.B. Mikhaylova, V.B. Larionova, Ye.A. Demina, N.G. Tyurina, M.A. Vernyuk, Ye.Ye. Karamanesht, A.G. Rummyantsev*

**The optimal time for hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma. International guidelines and real practice in Russia and former USSR countries (Part II)** ..... 32

**PHARMACOTHERAPY**

*V.V. Ptushkin*

**Role of biosimilars in neutropenia prevention in cancer patients** ..... 41

*D.J. Kuter, J.B. Bussel, A. Newland, R.I. Baker, R.M. Lyons, J. Wasser, J.-F. Viillard, G. Macik, M. Rummel, K. Nie, S. Jun*

**Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy** ..... 47

**EDUCATIONAL LECTURES, REVIEWS**

*E.O. Artemenko, A.N. Sveshnikova, M.A. Panteleev*

**Programmed cell death of platelets during their overactivation** ..... 63

*L.M. Meshcheryakova, A.A. Levina, M.M. Tsybul'skaya, T.V. Sokolova*

**Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance** ..... 67

**PRESS RELEASE**

**Gazyva (Roche) approved in Europe for the treatment of patients with the most common type of leukemia** ..... 72

**INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED)** ..... 75

## Промежуточные результаты по лечению острых Рh-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL))

Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, В.В. Троицкая<sup>1</sup>, А.Н. Соколов<sup>1</sup>, З.Х. Ахмерзаева<sup>1</sup>, Л.А. Кузьмина<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>, Г.А. Клясова<sup>1</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, Е.О. Грибанова<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>2</sup>, О.Ю. Баранова<sup>3</sup>, Т.С. Капорская<sup>4</sup>, Т.В. Рыльцова<sup>5</sup>, А.С. Низамутдинова<sup>6</sup>, Т.П. Загоскина<sup>7</sup>, Е.Е. Зинина<sup>8</sup>, О.С. Самойлова<sup>9</sup>, А.В. Климович<sup>10</sup>, Е.А. Карякина<sup>11</sup>, А.С. Елуферьева<sup>12</sup>, Л.В. Гаврилова<sup>13</sup>, Т.С. Константинова<sup>14</sup>, И.Ю. Торопова<sup>15</sup>, А.С. Приступа<sup>16</sup>, Н.А. Вopilina<sup>17</sup>, Т.С. Тикунова<sup>18</sup>, О.П. Скаморина<sup>19</sup>, К.Д. Капланов<sup>20</sup>, Т.Н. Обухова<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, М.А. Русинов<sup>1</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница»;

<sup>5</sup>ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»;

<sup>6</sup>СПб ГУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург;

<sup>7</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России;

<sup>8</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;

<sup>9</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

<sup>10</sup>СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

<sup>11</sup>СПб ГУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург;

<sup>12</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина»;

<sup>13</sup>ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск;

<sup>14</sup>Областной гематологический центр ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург;

<sup>15</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль;

<sup>16</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань;

<sup>17</sup>ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко»;

<sup>18</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»;

<sup>19</sup>ФГУП «Центральный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности РФ», Москва;

<sup>20</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

**Контакты:** Елена Николаевна Паровичникова [elenap@blood.ru](mailto:elenap@blood.ru)

В статье приведен промежуточный анализ долгосрочных результатов по лечению 202 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте от 15 до 60 лет по протоколу ОЛЛ-2009, основным принципом которого стало неагрессивное, но постоянное цитостатическое воздействие, а также воспроизводимость в региональных гематологических центрах. Долгосрочные результаты лечения по этому протоколу в 2 раза превышают результаты, полученные ранее у взрослых больных ОЛЛ в рамках российских клинических многоцентровых исследований ОЛЛ взрослых. Так, 5-летняя общая выживаемость больных моложе 30 лет составила 73,6 %, безрецидивная (БРВ) — 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % у больных в возрасте 30 лет и старше соответственно. Для В-клеточных ОЛЛ с нормальным кариотипом бластных клеток при данном варианте лечения получены достоверно более высокие показатели 5-летней БРВ (82,1 %) в сравнении с таковыми при В-ОЛЛ с аномальным кариотипом (58,8 %). При этом для Т-ОЛЛ цитогенетическая характеристика бластных клеток не имела прогностической значимости. Для больных Т-ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 важным представляется выполнение аутологичной трансплантации костного мозга как этапа поздней консолидации, поскольку при этом значимо (с 33 до 0 %) снижается вероятность развития рецидива.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз у взрослых, хромосомные аномалии, трансплантация аутологичных стволовых клеток

### Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL))

Ye. N. Parovichnikova<sup>1</sup>, V. V. Troitskaya<sup>1</sup>, A. N. Sokolov<sup>1</sup>, Z. Kh. Akhmerzaeva<sup>1</sup>, L. A. Kuzmina<sup>1</sup>, L. P. Mendeleeva<sup>1</sup>, G. A. Klyasova<sup>1</sup>, S. K. Kravchenko<sup>1</sup>, Ye. O. Gribanova<sup>1</sup>, S. N. Bondarenko<sup>2</sup>, O. Yu. Baranova<sup>3</sup>, T. S. Kaporskaya<sup>4</sup>, T. V. Ryltsova<sup>5</sup>, A. S. Nizamutdinova<sup>6</sup>, T. P. Zagoskina<sup>7</sup>, Ye. Ye. Zinina<sup>8</sup>, O. S. Samoylova<sup>9</sup>, A. V. Klimovich<sup>10</sup>, Ye. A. Karyakina<sup>11</sup>, A. S. Yeluf'er'eva<sup>12</sup>, L. V. Gavrilova<sup>13</sup>, T. S. Konstantinova<sup>14</sup>, I. Yu. Toropova<sup>15</sup>, A. S. Pristupa<sup>16</sup>, N. A. Vopilina<sup>17</sup>, T. S. Tikunova<sup>18</sup>, O. P. Skamorina<sup>19</sup>, K. D. Kaplanov<sup>20</sup>, T. N. Obukhova<sup>1</sup>, I. V. Galtseva<sup>1</sup>, M. A. Rusinov<sup>1</sup>, S. M. Kulikov<sup>1</sup>, V. G. Savchenko<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;  
<sup>2</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
<sup>3</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;  
<sup>4</sup>Irkutsk Regional Hospital;  
<sup>5</sup>Tula Regional Hospital;  
<sup>6</sup>Municipal Alexander Hospital, St.-Petersburg;  
<sup>7</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency;  
<sup>8</sup>Surgut Regional Hospital;  
<sup>9</sup>N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, N. Novgorod;  
<sup>10</sup>City Clinical Hospital №31, St.-Petersburg;  
<sup>11</sup>City Hospital №15, St.-Petersburg;  
<sup>12</sup>M.I. Kalinin Regional Clinical Hospital, Samara;  
<sup>13</sup>Mordovian Republican Clinical Hospital, Saransk;  
<sup>14</sup>Regional Hematology Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg;  
<sup>15</sup>Regional Clinical Hospital, Yaroslavl;  
<sup>16</sup>Regional Clinical Hospital, Ryazan;  
<sup>17</sup>V.D. Babenko Regional Clinical Hospital, Tambov;  
<sup>18</sup>St. Ioasafa Belgorod Regional Hospital;  
<sup>19</sup>Central Clinical Military Hospital, Federal Security Service of Russia, Moscow;  
<sup>20</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary №1, Volgograd

*An interim analysis of long-term treatment results for 202 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), aged 15–60 years, received therapy according protocol ALL-2009 was shown. The basic principle of ALL-2009 was non-aggressive, but continued cytostatic exposure, as well as the reproducibility in a regional hematology centers. Long-term treatment results of ALL-2009 are 2 times higher than the previously obtained in adult ALL patients within the Russian clinical multicenter studies of adult ALL. The 5-year overall survival of patients younger than 30 years was 73.6 %, relapse-free survival (RFS) – 71.5 %, compared with 52.7 % and 61.8 % in patients aged 30 years and older, respectively. In patients with B-precursor ALL with normal karyotype of blast cells significantly higher 5-year RFS (82.1 %) compared to patients with abnormal karyotype (58.8 %) was registered. For T-ALL cytogenetic characteristics of blast cells had no prognostic significance. For patients with T-ALL important to perform autologous stem cell transplantation as a later consolidation, as this significantly reduce relapse rate (from 33 to 0 %).*

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia in adults, chromosomal abnormalities, autologous stem cell transplantation

## Введение

С момента включения первого больного острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в протокол ОЛЛ-2009 прошло пять с половиной лет. Все эти годы на страницах отечественных и зарубежных журналов продолжается дискуссия о необходимости интенсификации химиотерапевтического воздействия в ходе лечения ОЛЛ у взрослых больных. Многие программы терапии, особенно у подростков (15–21 год) и молодых взрослых (больные в возрасте до 30 лет), ориентированы на современные педиатрические протоколы. Введен даже специальный термин, определяющий их как протоколы, «основанные на педиатрическом подходе» (“pediatric based protocols”). Следует отметить, что этот термин не вполне корректен, поскольку все без исключения протоколы лечения ОЛЛ у взрослых больных еще в начале 60-х годов прошлого столетия были заимствованы из педиатрических исследований. По современным представлениям, протоколы, «основанные на педиатрическом подходе», подразумевают применение многих цитостатических препаратов, используемых в программной терапии ОЛЛ, в высоких «педиатрических» дозах (например, метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup>), проведение «блокового» многокомпонентного консолидирующего воздействия, сопровождающегося значительными по длительности

цитопениями (FLAG, CLAEG, HDARA-c + HDMtx) и, соответственно, временем без лечения. В ряде исследований по лечению взрослых больных ОЛЛ в программу терапии включена как обязательный компонент трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ). Причем ее выполнение предусмотрено либо всем больным, у кого найден HLA-совместимый донор (родственный или неродственный) [1], либо больным из группы так называемого «высокого риска» (ранние пре-B-ОЛЛ, ранний и поздний Т-ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз для В-ОЛЛ более  $30 \times 10^9$ /л, недостижение полной ремиссии (ПР) после I фазы индукции, Rh-положительный ОЛЛ, наличие t(4;11)) [2–4]. По итогам этих исследований, в целом долгосрочная общая выживаемость (ОВ) больных ОЛЛ в возрасте от 15 до 60 лет составила 45–50 %, подростков и молодых взрослых – 60–70 %.

Первые сообщения о том, что если подросток с диагнозом ОЛЛ лечат педиатры, то результаты лечения существенно лучше, появились в конце 90-х годов [5]. Объяснялось это в основном двумя причинами: большая «агрессивность» программ лечения детских ОЛЛ и более жесткое выполнение педиатрами самого протокола [6]. К настоящему времени завершены проспективные клинические исследования по лечению молодых взрослых, больных ОЛЛ, по «педиатриче-

ским» протоколам, был осуществлен метаанализ этих исследований, объединивший более 2489 пациентов [7]. И фактически все они, за исключением финского исследования, свидетельствуют о том, что долгосрочная эффективность этих программ в 2 раза выше, чем при применении так называемых «взрослых» протоколов (табл. 1) [8–14]. В финском исследовании указывалось, что суммарные дозы цитостатических препаратов были фактически сопоставимы в «педиатрических» и «взрослых» протоколах, больным диагнозом устанавливался в едином референс-центре, и все больные – и дети, и взрослые – лечились в академических центрах [14].

Столь значимые отличия между долгосрочными результатами лечения подростков по «детским» и «взрослым» программам объясняются несколькими фактами. Во-первых, жесткость выполнения педиатрами программ лечения намного выше, чем «взрослыми» гематологами («материнский фактор», переносимость химиотерапии (ХТ), интервалы, перерывы в лечении). Во-вторых, они отличаются в сторону уменьшения у взрослых больных суммарных доз некоторых используемых цитостатических препаратов (особенно L-аспарагиназы, винкристина, глюкокортикоидных гормонов, 6-меркаптопурина). В-третьих, большинство детей с ОЛЛ, в отличие от взрослых, включаются в клинические исследования [15]. Но что еще ни разу не обсуждалось в работах по лечению ОЛЛ у взрослых больных, так это то, что во многих педиатрических протоколах используется принцип непрерывности ле-

чения, который подразумевает не столько агрессивность воздействия, сколько его постоянство. А это – принципиальное отличие в способе воздействия на опухолевый клон.

Российская научно-исследовательская группа по лечению острых лейкозов взрослых с 1995 по 2009 г. выполнила 3 пилотных исследования по терапии взрослых больных ОЛЛ (ОЛЛ-95, 3 × 3, ОЛЛ-2005). По результатам этих исследований стало очевидным, что ни протокол, основанный на программе немецких авторов GMALL, ни оригинальный протокол «3 × 3», подразумевающий импульсную высокодозную терапию ОЛЛ, не позволили ни в какой возрастной группе получить долгосрочную безрецидивную выживаемость (БРВ), превышающую 40 % [16]. Более того, оказалось, что использование так называемого «миелоидного» принципа лечения ОЛЛ привело к высокой частоте ранних рецидивов и ухудшению 3-летней БРВ.

Российские «педиатрические» протоколы по лечению ОЛЛ, разработанные исследовательской группой, возглавляемой проф. А.И. Карачунским, обладают у детей в возрасте до 18 лет высокой эффективностью при существенно меньшей токсичности ( $p < 0,01$ ) по сравнению с немецкими программами Берлин-Франкфурт-Мюнстер (BFM) [17]. Так, 7-летняя ОВ детей в возрасте от года до 18 лет составила  $71 \pm 3$  % на протоколе MB-91,  $74 \pm 2$  % – на BFM, притом что длительность агранулоцитоза более 10 дней, развитие тромбоцитопении, анемии регистрировались существенно реже [17].

Таблица 1. Сравнение результатов лечения ОЛЛ у подростков по «детским» и «взрослым» протоколам

Страна	Исследовательская группа	Возраст, годы	Число больных, n	ПР, %	5-летняя бессобытийная выживаемость, %
Северная Америка [8]	CCG	16–20	197	90	63*
	CALGB		124	90	34*
Франция [9]	FRALLE93	15–20	77	94	67
	LALA94		100	83	41
Голландия [10]	DCOG	15–18	47	98	69
	HOVON		44	91	34
Британия [11]	ALL 97	15–17	61	98	65
	UKALL XII		67	94	49
Италия [12]	AIEOP	14–18	150	94	80
	GIMEMA		95	89	71
Швеция [13]	NOPHO-92	10–40	144	99	65,4
	Adults		99	90	48
Финляндия [14]	NOPHO-92	10–25	199	96	67
	Adults		97	97	60

Примечание. \* – 7-летняя выживаемость.

Суммировав итоги собственных исследований, а также опираясь на опыт применения протокола МВ-2002 у взрослых больных, научно-исследовательская группа по лечению ОЛЛ у взрослых предложила протокол ОЛЛ-2009.

В отличие от прежних протоколов лечения взрослых больных ОЛЛ, в новый протокол ОЛЛ-2009 были внедрены следующие принципы: 1) деинтенсификация индукционного этапа лечения (уменьшение числа введений антрациклиновых антибиотиков в I фазе индукции с 4 до 3, во II фазе индукции введений циклофосфана — с 2 до 1, цитарабина — с 4 до 2 блоков); 2) отказ от применения ранней (сразу после 2 фаз индукции) интенсивной высокодозной консолидации (например, курсов RACOP, FLAG-Ida, или высоких доз цитарабина с митоксантроном или высокими дозами метотрексата, которые использовались в программе ОЛЛ-2005, в протоколе немецкой группы GMALL-07/03); 3) длительное использование L-аспарагиназы на всех этапах лечения; и 4) самое главное — непрерывность лечения после достижения ПР с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении. Сравнение суммарных доз используемых цитостатических препаратов в протоколе ОЛЛ-2009, протоколе ОЛЛ-2005 и протоколах других исследовательских групп отражено в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных видно, что в протоколе ОЛЛ-2009 были уменьшены по сравнению с прежним «взрослым» протоколом дозы глюкокортикоидных гормонов, антрациклиновых антибиотиков, цитарабина, циклофосфана; увеличены дозы 6-меркаптопурина, метотрексата и L-аспарагиназы; доза винкристина осталась прежней. В сравнении с объемом цитостатических препаратов в «педиатрическом» протоколе в ОЛЛ-2009 больше суммарные дозы метотрексата, L-аспарагиназы, цитарабина, циклофосфана, меньше — глюкокортикоидов, в прежнем объеме остались дозы 6-меркаптопурина и винкристина.

Для больных с Т-ОЛЛ на протоколе ОЛЛ-2009 была запланирована аутологичная ТКМ (ауто-ТКМ) как поздняя консолидация (на 4–5-м месяце лечения, после IV и V консолидации). В качестве режима кондиционирования был выбран немиелоаблативный режим ВЕАМ, после выполнения которого и осуществления аутологичной трансплантации было бы возможным в полном объеме проведение дальнейшего

поддерживающего лечения по протоколу. То, что режим ВЕАМ не является миелоаблативным, было доказано работами французских авторов: восстановление собственного кроветворения после выполнения этого режима без использования стволовых кроветворных клеток было зарегистрировано у всех 33 больных агрессивными лимфомами, включенных в исследование [18].

Алло-ТКМ как обязательный этап рассматривалась лишь для больных с t(4;11), инициальным гиперлейкоцитозом, кожными лейкемидами. Детали протокола были опубликованы ранее [19, 20]. Схема протокола представлена на рис. 1. Протокол создавался для больных ОЛЛ всех возрастных групп — от 15 до 55 лет, а на практике стал использоваться и у старшей категории — до 60 лет. Также хотелось бы подчеркнуть, что одним из ключевых требований к новому протоколу была возможность его «воспроизводимости» во всех региональных гематологических отделениях.

**Целью настоящей публикации** стало подведение итогов 5 лет работы по протоколу ОЛЛ-2009 в рамках сотрудничества 30 гематологических отделений из 25 городов России с акцентом на анализ эффективности нового протокола у больных в разных возрастных группах (моложе и старше 30 лет). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01193933.

### Материалы и методы

Со времени официального старта протокола ОЛЛ-2009 — с 1 апреля 2009 по сентябрь 2014 г. — в исследование был включен 261 больной Ph-негативным ОЛЛ. В анализ, приводимый в данной работе, включены пациенты, зарегистрированные в исследовании до апреля 2014 г. ( $n = 235$ ). Вся информация о больных вводилась в интернет-базу данных. Медиана возраста включенных в анализ больных составила 28 (15–58) лет. Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста (моложе и старше 30 лет) представлены в табл. 3. В общей сложности из них было 107 женщин и 128 мужчин. Необходимо отметить, что в исследование были включены и 4 беременные женщины, лечение которым выполняли на сроках II–III триместра. Иммунофенотипическое исследование бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител было выпол-

**Таблица 2.** Сравнение суммарных доз цитостатических препаратов на старом и новом протоколах лечения ОЛЛ у взрослых больных и на «педиатрическом» протоколе МВ-2002

	Pred, mg/m <sup>2</sup>	Dexa, mg/m <sup>2</sup>	Dauno, mg/m <sup>2</sup>	Vcn, mg	6-mp, mg/m <sup>2</sup>	Mtx, mg/m <sup>2</sup>	Ara-C, mg/m <sup>2</sup>	L-asp, U/m <sup>2</sup>	Cph, mg/m <sup>2</sup>
ALL-2005	7220	608	585	60	2640	175	13800	84000	22450
ALL-2009	480	1130	360	60	34000	2880	1200	560000	2000
ALL-MB-2002	1860	1048	240	54	24350	990	0	180000	0

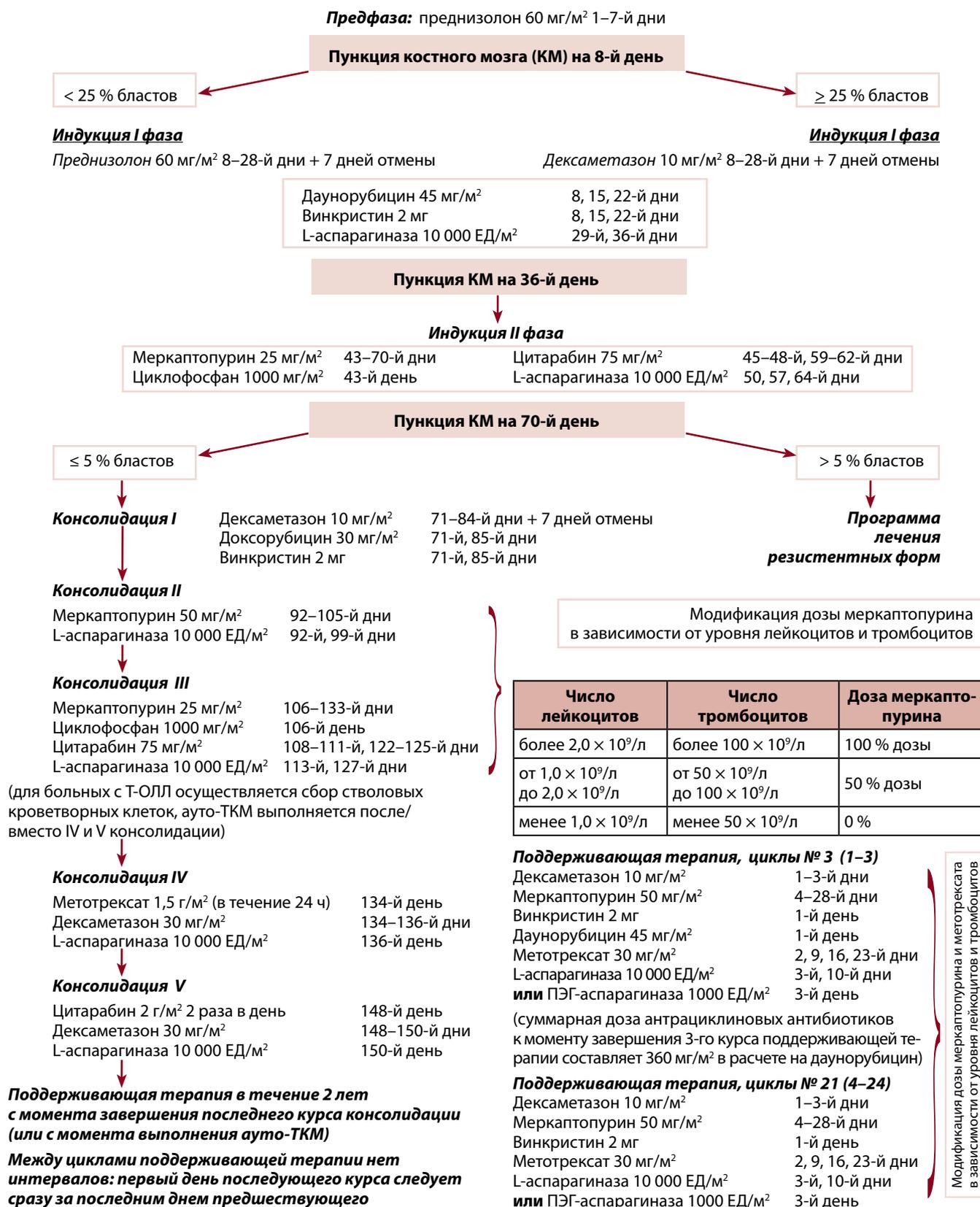


Рис. 1. Схема протокола ОЛЛ-2009

Таблица 3. Исходные клинико-лабораторные показатели больных ОЛЛ в зависимости от возраста

Показатели	Возраст < 30 лет, n = 125	Возраст ≥ 30 лет, n = 110	Все больные, n = 235
Медиана возраста (разброс), годы	22 (15–29)	38 (30–58)	28 (15–58)
Пол, женщины/мужчины, n	53/72	54/56	107/128
В-ОЛЛ Т-ОЛЛ	65,3 % (81) 34,7 % (43)	65,4 % (68) 34,6 % (36)	65,4 % (149) 34,6 % (79)
Группа высокого риска	75,7 % (81/107)	68,1 % (64/94)	72,1 % (145/201)
Медиана уровня лейкоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л (разброс)	14,5 (0,4–556)	11,8 (0,6–460)	13,9 (0,4–556)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), МЕ (разброс)	911 (155–13 059)	815 (72–11 326)	892 (72–13 059)
Вовлечение центральной нервной системы	10,3 % (11/107)	8,2 % (8/97)	9,3 % (19/204)
Наличие хромосомных aberrаций	46 % (33/72)	55 % (28/51)	49,6 % (61/123)
Беременность (II–III триместр) на момент диагностики ОЛЛ	3	1	4

нено подавляющему большинству больных ( $n = 229$ ), только у 6 (2,6 %) пациентов фенотип неизвестен. У 149 (63,4 %) больных был установлен В-клеточный вариант ОЛЛ (иммунофенотип по классификации EGIL определен как VI в 38 случаях, VII – в 73, VIII – в 38), у 79 (33,6 %) пациентов был Т-клеточный ОЛЛ (иммунофенотип TI/TII – у 39, TIII – у 30, TIV – у 10), у 1 (0,4 %) больного верифицирован бифенотипический вариант.

Цитогенетическое исследование было проведено 123 (52,4 %) больным, и у 61 (50,4 %) из них был определен нормальный кариотип опухолевых клеток. Среди пациентов с нормальным кариотипом было 38 больных В-ОЛЛ и 23 – Т-ОЛЛ. Транслокация  $t(4;11)$  выявлялась у 4 (3,2 %) пациентов с В-ОЛЛ. Иные аномалии кариотипа были обнаружены у 58 (46,7 %) больных: у 40 – с В-ОЛЛ и у 18 – с Т-ОЛЛ. Распределение в соответствии с группами риска было осуществлено лишь у 201 пациента, поскольку, к сожалению, у 34 (14,5 %) больных группа риска в базе данных не была отмечена. К группе стандартного риска на основании исходных клинико-лабораторных параметров (лейкоцитоз для В-ОЛЛ менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ , для Т-ОЛЛ – менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , VII–III фенотип для В-ОЛЛ, TIII фенотип для Т-ОЛЛ, ЛДГ менее 2 норм, отсутствие транслокации  $t(4;11)$ ) была отнесена лишь треть больных ( $n = 56$ ; 28,2 %). Как относящиеся к группе высокого риска были квалифицированы 145 (72,1 %) пациентов (лейкоцитоз для В-ОЛЛ –  $30 \times 10^9/\text{л}$  и более, для Т-ОЛЛ –  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более, VI фенотип для В-ОЛЛ, TI–II–IV фенотип для Т-ОЛЛ, ЛДГ более 2 норм, наличие транслокации  $t(4;11)$ ).

Эффективность лечения и долгосрочные результаты были проанализированы у 202 больных, у кого в интернет-базе были отмечены все необходимые события (достижение ПР, смерть, рецидив), а также зафиксированы ключевые этапы протокола (переход на программы лечения резистентных форм ОЛЛ, выполнение алло- или ауто-ТКМ). Эффективность лечения

оценивали по проценту достижения ПР, проценту ранней летальности (смерть в период 2 индукционных этапов; больные, у которых ПР достигнута после I фазы индукции, смерть, зарегистрированная после II фазы, считалась смертью в консолидации), проценту рефрактерных форм (недостижение ПР после 2 фаз индукции) и смертей в ремиссии. Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотный и событийный анализ. Пороговый уровень статистической значимости был выбран равным 0,05.

При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и БРВ для всех больных, которые были включены в исследование и которым была начата ХТ. Больных, погибших до начала лечения ( $n = 1$ ), в анализ эффективности не включали. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от первого дня терапии до дня смерти от любых причин; использовали данные всех пациентов, включенных в исследование. БРВ оценивали только для больных, у которых получена ПР; время жизни рассчитывали от дня достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считалась дата последнего контакта с больным или дата проведения любого лабораторного анализа для пациентов, находящихся под наблюдением в стационаре на этот момент. Медиана наблюдения за больными, включенными в исследование, составила 26 (0,5–60) мес.

Статистический анализ проводили с помощью пакета SAS 9.3.

### Результаты и обсуждение

Поскольку одной из самых интенсивно обсуждаемых тем в лечении ОЛЛ является воспроизведение «педиатрических» протоколов, особенно у больных молодого возраста, мы сочли целесообразным выполнить анализ именно в 2 возрастных группах – у взрослых (30 лет и старше, но до 60 лет) и у подростков/младых взрослых (15–29 лет).

Следует обратить внимание на то, что отличий в инициальных характеристиках лейкомиического процесса у больных разного возраста найдено не было (см. табл. 3). Ни соотношение мужчин и женщин, ни доля больных с В- и Т-ОЛЛ, ни процент пациентов из группы высокого риска, ни частота диагностики нейрорлейкемии, обнаружения хромосомных аномалий не отличались. По-видимому, это связано прежде всего с тем, что в протокол были включены только больные Ph-негативным ОЛЛ.

При анализе эффективности индукционного лечения становится очевидным, что возраст, несомненно, влияет на исходы терапии. Как видно из табл. 4, процент достижения ПР у больных моложе 30 лет значимо выше (94,3 % в сравнении с 83,5 %), и это напрямую связано с существенно более высоким процентом ранней летальности у больных в возрасте старше 30 лет (14,4 % в сравнении с 2,9 %). Основной причиной смерти больных в период индукции ремиссии стали инфекционные осложнения. При этом химиочувствительность опухоли, о которой можно косвенно судить как по клиренсу бластных клеток после 7-дневной предфазы преднизолоном, так и по времени достижения ПР (после предфазы, после I или II фазы индукции), у больных в разных возрастных группах была практически одинаковой (см. табл. 4). Так, процент бластных клеток 25 % и более после предфазы был выявлен у 66 % подростков/молодых взрослых и у 55 % взрослых пациентов. Доля больных, у кого ремиссия была достигнута после предфазы, составила 5 % и 8,6 %, после I фазы индукции – 84,9 % и 81,5 %, после II фазы индукции – 9,9 % и 10,1 % соответственно. Резистентные формы ОЛЛ (недостижение ПР после 2 фаз индукции) были диагностированы также в одинаковом проценте случаев у больных в возрасте старше и моложе 30 лет: 2,1 % и 2,9 % соответственно.

**Таблица 4.** Эффективность индукционного этапа лечения у больных в разных возрастных группах

Показатели	Больные ОЛЛ		
	< 30 лет, n = 105	≥ 30 лет, n = 97	все, n = 202
Процент бластных клеток после предфазы 25 % и более (смена на дексаметазон)	66,7 %	55,2 %	61 %
ПР:			
после предфазы	94,3 % (99)	83,5 % (81)*	89,1 % (180)
после I фазы индукции	5,0 % (5)	8,6 % (7)	6,7 % (12)
после II фазы индукции	84,9 % (84)	81,5 % (66)	83,3 % (150)
	10,1 % (10)	9,9 % (8)	10 % (18)
Резистентность	2,9 % (3)	2,1 % (2)	2,5 % (5)
Смерть в индукции	2,9 % (3)	14,4 % (14)*	8,4 % (17)

**Примечание.** \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями в разных возрастных группах.

Постремиссионные события были охарактеризованы с помощью оценки частоты развития рецидива, частоты летального исхода в период первой ПР, частоты выполненных аллогенных и аутологичных трансплантаций стволовых кроветворных клеток в период первой ПР (табл. 5).

**Таблица 5.** Постремиссионные события у больных в разных возрастных группах

Показатели	Больные ОЛЛ в первой ПР		
	< 30 лет, n = 99	≥ 30 лет, n = 81	Все, n = 180
Смерть в ПР	2 % (5)	5 % (9)	3,5 % (14)
Рецидивы	18 % (15)	25 % (14)	21,5 % (29)
ТКМ в первой ПР			
аллогенная	18 % (18)	12,3 % (10)	15,6 % (28)
аутологичная	4	4	8
	14	6	20

Как видно из данных табл. 5, после достижения ПР в 2 возрастных группах не было получено существенных отличий ни по частоте развития рецидива: 18 % и 25 % ( $p = 0,6$ ), ни по проценту смертей в период ПР: 2 % и 5 % ( $p = 0,1$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что после достижения ПР у больных старшей возрастной группы эффективность протокола ОЛЛ-2009 в целом сопоставима с таковой у больных моложе 30 лет. Возможно, требуется более длительное наблюдение и большее число больных в анализируемых группах. Что представляется очень важным, это невысокий (3,5 %) в сравнении с предшествующими исследованиями (22 %) процент гибели больных на этапах высокодозной консолидации, особенно в регионах [21].

К апрелю 2014 г. алло-ТКМ от родственного донора в первой ПР была выполнена 8 больным с В-клеточным ОЛЛ и 6 больным – с Т-ОЛЛ. Оценить ее эффективность трудно вследствие малого числа пациентов, но летальность, связанная с процедурой, не зарегистрирована.

Доля аутологичных трансплантаций стволовых клеток крови была выше за счет больных Т-клеточным ОЛЛ, которым ауто-ТКМ была запланирована как этап поздней консолидации. Так, 20 пациентам из 65 больных Т-ОЛЛ в период первой ПР в среднем через 6 мес от достижения ПР была выполнена ауто-ТКМ после режима немиелоаблативного кондиционирования по схеме ВЕАМ. Летальности от процедуры не было, 17 из 20 ТКМ были выполнены в координационном центре (ГНЦ МЗ РФ). Всем больным после ауто-ТКМ в среднем через 2 мес была возобновлена поддерживающая терапия. Для сравнения эффективности ауто-ТКМ с ХТ был выполнен Landmark-анализ, т.е. в группе ХТ анализировали только тех больных с Т-ОЛЛ, которые прожили в первой ПР 6 мес и более ( $n = 25$ ), и, соответственно, вероятность БРВ рассчитывалась

от временной точки 6 мес. А у тех, кому ТКМ была выполнена, вероятность БРВ начинали отсчитывать от дня проведения ТКМ. Результаты сравнения представлены на рис. 2. Как видно, ауто-ТКМ значительно увеличивала длительность безрецидивного течения Т-ОЛЛ: у трансплантированных больных не было рецидивов и смертей во время наблюдения в сравнении с 57 % вероятностью 5-летней БРВ у тех, кому ТКМ не выполнили ( $p = 0,01$ ). Несомненно, при получении таких результатов возникают вопросы по поводу так называемой позитивной селекции пациентов в группу трансплантации. Конечно, из 20 ауто-ТКМ только 3 были выполнены вне академического центра. Тем не менее из 17 больных, трансплантированных в ГНЦ МЗ РФ, 7 пациентам инициальная терапия осуществлялась в региональных гематологических центрах. Мы выполнили сравнение исходных клинико-лабораторных параметров больных 2 групп (табл. 6). Как видно из ее данных, был найден лишь 1 отличающийся параметр – возраст. Медиана возраста в группе ауто-ТКМ составила 28 лет в сравнении с 33 годами у больных, кому выполняли только ХТ. Тем не менее при исключении из группы ХТ больных в возрасте старше 41 года (максимальный возраст в группе ауто-ТКМ) различия в БРВ сохранялись. Также было выполнено сравнение БРВ больных в зависимости от центра, где осуществлялась терапия (академический или региональный): достоверных отличий в БРВ получено не было. Таким образом, мы полагаем, что ауто-ТКМ в рамках выполняемого протокола действительно снижает вероятность развития рецидива. Этот факт требует дальнейшего изучения, набора большего числа пациентов, а возможно, и осуществления рандомизации больных на 2 варианта терапии.

В проведенный мультивариантный анализ были включены следующие параметры: возраст, инициальная группа риска, ЛДГ, время достижения ПР, чувствительность к преднизолону, кариотип. Для Т-ОЛЛ еще включали и факт выполнения ауто-ТКМ. В результате выполненного анализа универсальным значимым фактором риска и для Т- и для В-ОЛЛ стал

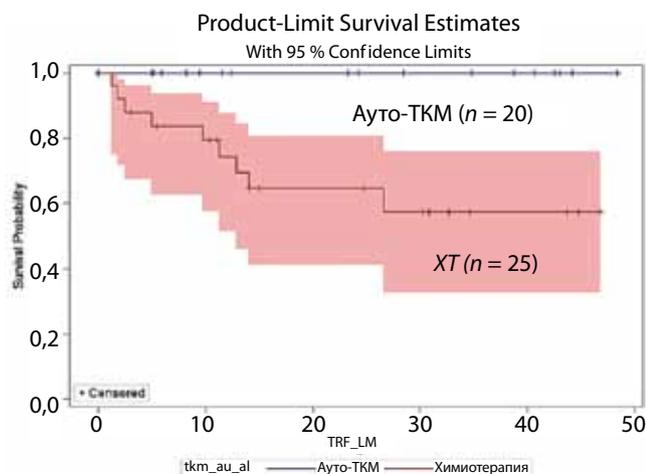


Рис. 2. БРВ больных Т-ОЛЛ в зависимости от выполнения ауто-ТКМ

Таблица 6. Сравнение исходных клинико-лабораторных параметров больных Т-ОЛЛ в зависимости от выполнения ауто-ТКМ

Параметры	Ауто-ТКМ (n = 20)	ХТ (n = 25)
Возраст, годы (медиана, разброс)	28 (16–42)	33 (18–53)
Ранний Т-ОЛЛ, %	40	36
Тимический Т-ОЛЛ, %	45	56
Зрелый Т-ОЛЛ, %	15	8
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , (медиана, разброс)	19,6 (0,9–203)	17,0 (0,5–313,4)
Вовлечение КМ, %	90,5	88
Вовлечение центральной нервной системы, %	10	12,1
ЛДГ, МЕ (медиана, разброс)	1076 (131–11 000)	866 (155–6492)
Хромосомные аномалии, %	60	56
Группа высокого риска, %	75	80
Рефрактерность к преднизолону, % (n)	60 (12)	37,5 (9)
ПР, % (n): после предфазы + I фазы индукции	85 (17)	80 (20)
после II фазы	15 (3)	20 (5)

возраст больных – моложе или старше 30 лет. Ни исходная группа риска, ни ЛДГ, ни время достижения ПР (после предфазы, после I фазы, после II фазы), ни чувствительность к преднизолону, ни уровень ЛДГ (более 2 норм) не дали дополнительного вклада в прогноз ОВ и БРВ. ОВ и БРВ в зависимости от возраста представлены на рис. 3. У больных в возрасте моложе 30 лет ОВ к 5 годам составила 73,6 %, БРВ – 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % соответственно у больных старшей возрастной группы. Этот факт не является удивительным, поскольку многие исследовательские группы сообщают о высокой эффективности современного, приближенного по интенсивности к «педиатрическому» протоколам, лечения ОЛЛ у подростков/молодых взрослых [7, 15]. Так, например, 4-летняя ОВ 92 больных в возрасте от 18 до 50 лет, пролеченных по протоколу Педиатрического ОЛЛ консорциума DFCSI, составила 67 %, а БРВ 64 пациентов с Rh-негативным ОЛЛ – 71 % [15]. В нашем исследовании для всех больных 5-летняя ОВ составила 65,6 %, БРВ – 69,3 %. Единственное, на что хотелось бы обратить внимание, так это на тот факт, что в отличие от многих исследований протокол ОЛЛ-2009 не является интенсивным, агрессивным химиотерапевтическим воздействием. С нашей точки зрения, оптимистичные результаты, получаемые в ходе выполнения протокола ОЛЛ-2009, определяются исключительно **постоянным** низкодозным воздействием на лейкомиический клон.

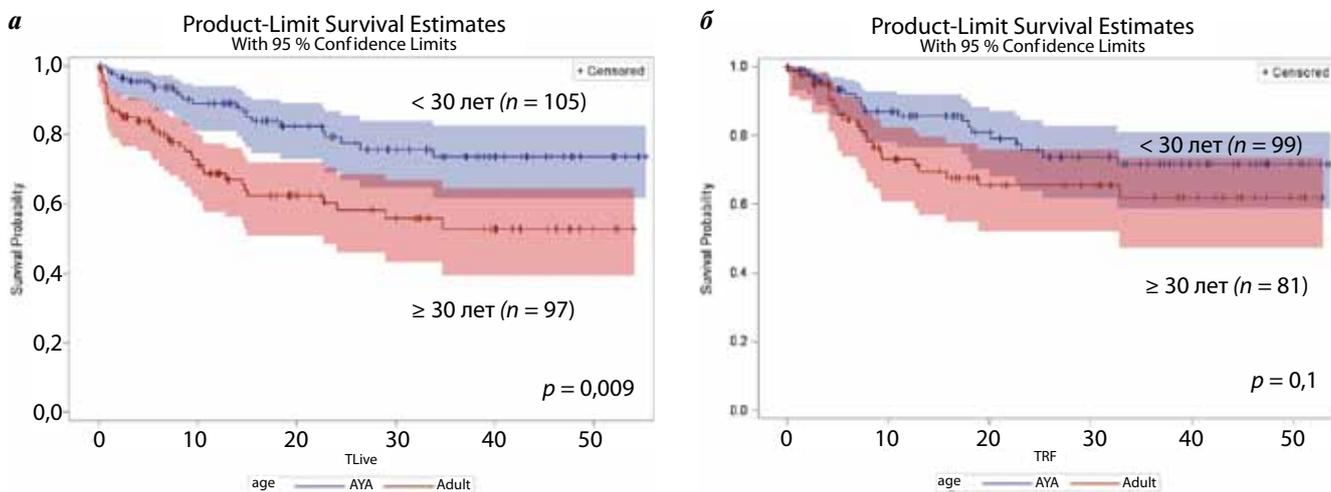


Рис. 3. ОВ (а) и БРВ (б) больных разных возрастных групп

Также следует отметить, что у больных с В-клеточным Ph-негативным ОЛЛ значимым прогностическим фактором, оказывающим существенное влияние на вероятность БРВ, стал кариотип: нормальный в сравнении с любой другой аномалией. Как представлено на рис. 4, 5-летняя БРВ больных с В-клеточным ОЛЛ без аномалий кариотипа составляет 82,1 % в сравнении с 58,8 % в группе, где были обнаружены какие-либо аберрации ( $p = 0,01$ ). Более детальный анализ нарушений кариотипа мы в настоящей работе не проводили. Наличие аномалий кариотипа при Т-ОЛЛ, по нашим данным, не влияло на прогноз заболевания. В какой-то мере схожие результаты были представлены в работе испанской группы по лечению ОЛЛ у взрослых больных: они сравнивали выживаемость больных ОЛЛ с t(4;11), гипопloidией, низкой гиперпloidией (менее 50 хромосом) и выживаемость пациентов с нормальным кариотипом и неспецифицируемыми аномалиями кариотипа. Трехлетняя ОВ больных с нормальным кариотипом составила 47 % в сравнении с 13 % в другой группе, а БРВ — 44 % и 27 % соответственно [22]. При этом следует обратить внимание на не очень вы-

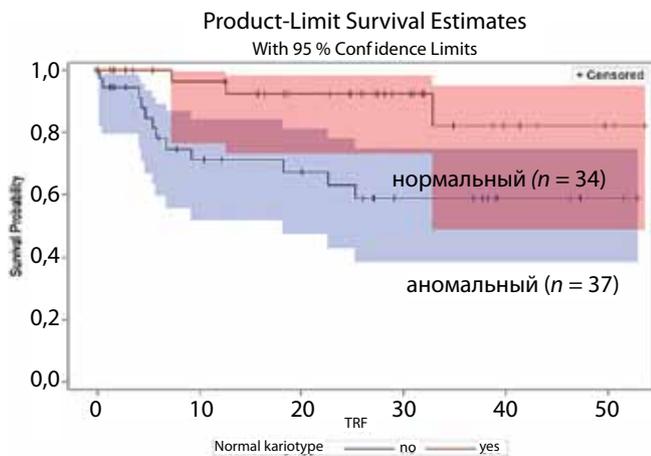


Рис. 4. БРВ больных В-клеточным ОЛЛ в зависимости от аномалий кариотипа (нормальный и аномальный)

сокие показатели ОВ и БРВ взрослых больных в испанском исследовании.

### Заключение

Таким образом, промежуточный анализ долгосрочных результатов по лечению больных ОЛЛ в возрасте от 15 до 60 лет по протоколу ОЛЛ-2009, разработанному ГНЦ МЗ РФ в сотрудничестве с гематологическими центрами России, продемонстрировал достаточно высокую эффективность, воспроизводимость и допустимую токсичность использованного подхода. Пятилетняя ОВ взрослых больных ОЛЛ на этом протоколе фактически в 2 раза превышает результаты, полученные ранее при использовании модифицированных протоколов GMALL (ОЛЛ-95, ОЛЛ-2005). В рамках включенных в исследование больных единственным независимым фактором прогноза является возраст (моложе или старше 30 лет). Так, 5-летняя ОВ больных моложе 30 лет составила 73,6 %, БРВ — 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % у больных 30 лет и старше соответственно. Для В-клеточных ОЛЛ с нормальным кариотипом бластных клеток при данном варианте лечения получены достоверно более высокие показатели 5-летней БРВ (82,1 %) в сравнении с таковыми при В-ОЛЛ с аномальным кариотипом (58,8 %). При этом для Т-ОЛЛ цитогенетическая характеристика бластных клеток не имеет прогностической значимости. Для больных Т-ОЛЛ при выполнении лечения по протоколу ОЛЛ-2009 важным представляется выполнение ауто-ТКМ как этапа поздней консолидации, поскольку при этом значимо (с 33 до 0 %) снижается вероятность развития рецидива.

Безусловно, требуется более детальный анализ проводимого исследования, продолжение рекрутирования больных (до 500) в данный протокол и, возможно, рассмотрение вопроса рандомизации для больных Т-ОЛЛ.

Авторы благодарят профессора Д. Хельцера и к.м.н. Ю. Давидян за совместную работу над протоколом ОЛЛ-2009.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827–33.
2. Arnold R., Terwey T.H., Vuong G.L. et al. Allogeneic stem cell transplantation in adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first remission (CR1): promising, but strongly influenced by ALL subtypes. *Blood* 2013;122(21):abstr. 3409.
3. Recommendations of the European working group for adult ALL. Editor in chief N. Goekbuget. UNI-MED Verlag AG, Kurfürstenallee 130, D-28211 Bremen, Germany.
4. Huang J., Zou D.-H., Li Z.-J. et al. An auto-SCT-based total therapy resulted in encouraging outcomes in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: report from a single center of China. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1087–94.
5. Nachmann S., Sather H.N., Buckley J.D. et al. Young adults 16–21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993;71: 3377–84.
6. Shiffer C.A. Differences in outcome in adolescence and young adults with ALL: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *JCO* 2003;21:760.
7. Ram R., Wolach O., Vidal L. et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012;87(5):472–8.
8. Stock W., La M., Sanford B. et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112:1646–54.
9. Boissel N., Auclerc M.F., Lheritier V. et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *JCO* 2003;21:774–80.
10. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W. et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric versus adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032–5.
11. Ramanujachar R., Richards S., Hann I. et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:254–6.
12. Testi A., Valsecchi M., Conter V. et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004;104(11): abstr. 539a.
13. Hallbook H., Gustafsson G., Smedmyr B. et al. Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107:1551–61.
14. Usvasalo A., Raty R., Knuutila S. et al. Acute lymphoblastic leukemias in adolescents and young adults in Finland. *Haematol* 2008;93(8):1161–8.
15. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E. et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults ages 18 to 50 with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014 Jul 31. doi: 10.1038/leu.2014.229. [Epub ahead of print].
16. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых как нерешенная проблема. *Тер архив* 2001;(7):6–15.
17. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53.
18. Laporte J.P., Yeshurun M., Fouillard L. et al. A long-term follow-up of 33 patients with non-Hodgkin's lymphoma who received the BEAM high-dose intensification regimen with cytokine support only and no transplant. *Leukemia* 2004;18(10):1717–21.
19. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 289–342.
20. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Тер архив* 2011;(7):11–7.
21. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Давидян Ю.Р. и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. *Тер архив* 2009;(7):8–15.
22. Gomez-Sequi I., Cervera J., Such E. et al. Prognostic value of cytogenetics in adult patients with Philadelphia negative acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2012;91:19–25.

## Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии

В.А. Шуваев, К.М. Абдулкадыров, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых

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

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье представлены данные по моделированию фармакоэкономического обоснования выбора стратегии лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). На основании современных отечественных и международных клинических рекомендаций с помощью метода марковских цепей, учитывающих различные состояния больного и вероятность перехода между ними, создана экономическая модель диагностики и лечения ХМЛ. Проведено фармакоэкономическое сравнение таргетной терапии ХМЛ с применением ингибиторов тирозинкиназ первого и второго поколений в первой линии терапии. Определены значения средних затрат на лечение 1 больного и совокупное влияние на бюджет здравоохранения в течение 20 лет. Анализ выполнен с учетом стоимости препаратов оригинального иматиниба и дженериков. Моделирование генерической замены ингибиторов тирозинкиназ по аналогии с генерической заменой иматиниба предполагает меньшие затраты на лечение впервые выявленных больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения по сравнению с первым поколением. Ограничением модели является ее зависимость от изменчивости входных параметров. Фармакоэкономическое моделирование пригодно для оценки затрат на индивидуальном и популяционном уровнях и может быть использовано для оценки экономической целесообразности внедрения перспективных методов лечения при разработке стандартов и клинических рекомендаций диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, фармакоэкономика, стоимость-полезность, генерическая замена

### Pharmacoeconomic modeling of target therapy of chronic myeloid leukemia in remission

V.A. Shuvaev, K.M. Abdulkadyrov, I.S. Martynkevich, M.S. Fominykh

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St.-Petersburg

The article presents example of modeling for pharmacoeconomical-founded choice of chronic myelogenous leukemia treatment strategy related to therapeutic efficacy and economical rationality. The economic model of chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment with Markov chain approach was constructed, based on modern national and international clinical guidelines. Pharmacoeconomical comparison of chronic myelogenous leukemia target therapy using first and second-generation tyrosine kinase inhibitors was performed. The average direct cost for one patient and total budget impact in twenty years were calculated. Analysis was made based on costs of original imatinib and generics. We used the imatinib generics' substitution experience as a scenario for the second generation TKIs. Under these conditions, more frequent therapy cessation with second generation TKIs resulted in nilotinib first line is cost saving over imatinib. We should note that the results of our analysis were strongly dependent on the input parameters values. The Pharmacoeconomic modelling can forecast the budget burden and its future dynamics on the individual and national level. The results of such modelling could be of value in decision-making in national guidelines development and discussion with healthcare authorities.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, pharmacoeconomic, cost-utility, generic substitution

#### Введение

Внедрение таргетной терапии и первого препарата направленного действия иматиниба в практику лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь многократного увеличения продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время таргетная терапия стала «золотым стандартом» лечения ХМЛ [2–5]. Несмотря на революционные достижения, у значительной части больных терапия иматинибом недостаточно эффективна из-за резистентности заболевания или плохой переносимости — побочных эффектов. Существенным недостатком также является необходимость постоянного пожизненного приема препаратов, что даже при легкой степени побочных эффектов значительно снижает качество жизни пациентов. Разработка и последующая апробация в условиях терапии первой линии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2-го

поколения (ИТК2) — nilотиниба и дазатиниба — показали их преимущество перед иматинибом в частоте и скорости достижения целевых маркеров эффективности — полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного ответов (БМО). Тем более, что ИТК2 по сравнению с иматинибом имеют значительно более высокую частоту достижения полных молекулярных ответов (ПМО) с уровнем BCR-ABL менее 0,01 % (ПМО — 4,0) или менее 0,0032 % (ПМО — 4,5) [6, 7]. При применении nilотиниба отмечена устойчивая тенденция к более высокой общей и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с иматинибом [8]. Однако более высокая эффективность и лучшая субъективная переносимость ИТК2 больными сопровождается более высокой частотой нецелевых (off-label) побочных эффектов: нарушение метаболизма липидов, глюкозы и более высокий риск сердечно-сосудистых

событий при терапии нилотинибом и плевральный выпот и легочная гипертензия при терапии дазатинибом [9–13]. Несмотря на это, в настоящее время оба ИТК2 – нилотиниб и дазатиниб – зарегистрированы для применения у впервые выявленных больных ХМЛ и вошли в отечественные и международные клинические рекомендации [2–5].

В последние годы растет количество исследований, посвященных изучению безопасности отмены терапии ИТК у больных ХМЛ при достижении стойкого молекулярного ответа ПМО 4,0 и ПМО 4,5. Показано, что длительная безопасная отмена терапии возможна у 39–67 % больных [14–18]. Вместе с тем у остальной части больных, у которых при отмене терапии наблюдается повышение уровня транскрипта BCR-ABL, при возобновлении приема ИТК удается добиться возврата БМО и ПМО без риска прогрессирования заболевания [14, 18, 19].

Наиболее существенным ограничением для широкого применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ в настоящее время является их более высокая стоимость по сравнению с иматинибом. Важным обстоятельством также является происходящая в настоящее время генерическая замена оригинального препарата иматиниба – Гливек® – его дженериками с существенно меньшей стоимостью. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 8 препаратов иматиниба под различными торговыми названиями [20]. Благодаря значительному снижению смертности больных ХМЛ происходит постоянное увеличение числа больных (распространенности) ХМЛ в популяции. Так, в Санкт-Петербурге за 10 лет, прошедшие с момента внедрения иматиниба, число больных ХМЛ утроилось [21]. В масштабах всей страны, даже при условии стабильной численности населения, к 2050 г. ожидает-

ся накопление до 30000 больных ХМЛ (рис. 1). Даже при условии генерической замены иматиниба, совокупные затраты бюджета на диагностику и лечение ХМЛ в этой ситуации будут составлять около 30 млрд руб.

Генерическая замена является современной тенденцией здравоохранения. ИТК2 в РФ имеют исключительную патентную защиту оригинальных препаратов сроком до 2018 г. Вероятно, что нилотиниб и дазатиниб после истечения срока патентной защиты также претерпят генерическую замену. Это может уменьшить их стоимость, но с учетом постоянного накопления числа пациентов с ХМЛ и постоянной таргетной терапии бюджетная нагрузка все равно будет прогрессивно нарастать.

Соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания и определение наиболее оптимальной стратегии лечения с точки зрения экономической целесообразности расходования средств могут быть оценены при проведении фармакоэкономического анализа. Комплексный подход при фармакоэкономическом анализе к оценке целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств. Наиболее важным принципом в фармакоэкономике является именно взаимосвязанная оценка, т.е. речь идет не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и полученными результатами. С точки зрения практического врача это означает, что фармакоэкономика – это не поиск наиболее дешевых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями [22].

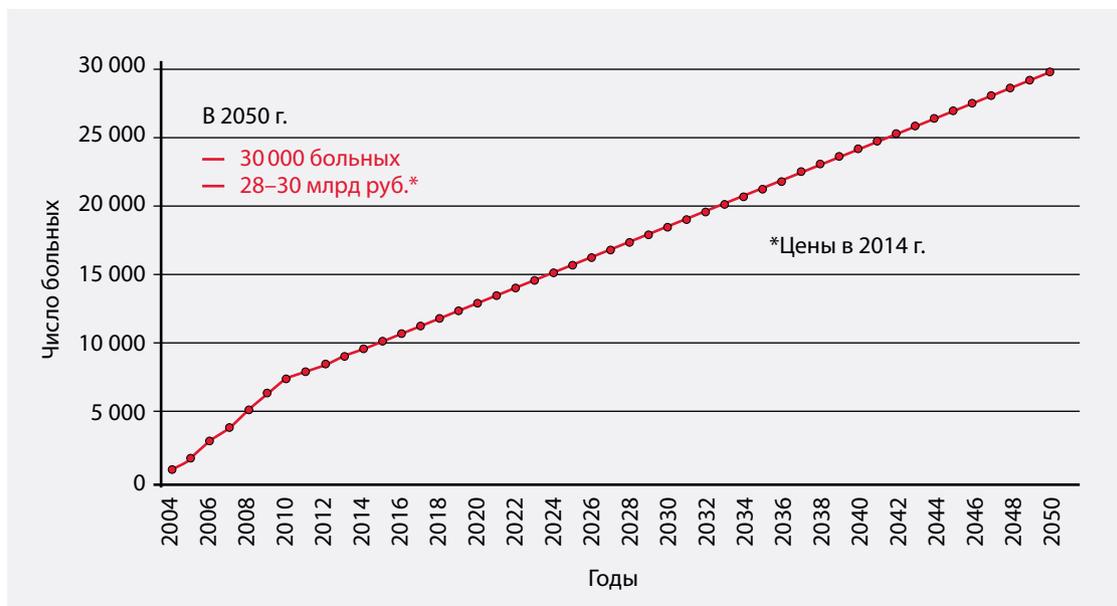


Рис. 1. Число больных ХМЛ в РФ к 2050 г. (расчетные данные)

Наиболее часто используемыми видами анализа в фармакоэкономике являются: анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода» [23]. Для оценки стратегии лечения ХМЛ наиболее всего подходит анализ «затраты-полезность» с экономическим моделированием процесса диагностики и лечения. При данном варианте анализа результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи, например, качества жизни. Для измерения полезности затрат широко применяют критерий соотношения количества лет продленной жизни к ее качеству (Quality-Adjusted-Life-Years – QALY). Это позволяет охарактеризовать проводимое лечение путем прогнозирования особенностей и качества предстоящей жизни, которые можно ожидать в течение прогнозируемого срока выживания. Другими словами, это сопоставление количества лет жизни с уровнем ее качества на данный срок [24]. При проведении исследований затраты на лечение сопоставляют с критерием полезности (QALY). Пороговым уровнем принятия решения (Willingness to pay limit), при котором внедрение новой стратегии экономически оправданно, является стоимость QALY ниже трехкратного размера национального дохода (валового внутреннего продукта на одного жителя страны). Для РФ по экономическим показателям за 2013 г. этот пороговый уровень составляет около 1,2 млн руб. [24, 25].

Для описания процесса диагностики и лечения как одного больного, так и всей популяции больных ХМЛ в масштабах страны, необходимо использовать моделирование экономических объектов с помощью имитационного моделирования, с использованием моделей (цепей) Маркова, описывающих несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Результатом применения построенной модели является изучение влияния значения входных клинических и экономических параметров на конечные показатели в виде соотношения полезности затрат. При этом оценка может проводиться на любом уровне от затрат индивидуального больного до влияния на бюджет страны [23].

### Цель и задачи исследования

Целью работы было моделирование экономических затрат при использовании иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ с последующей отменой терапии у больных со стабильным ПМО.

### Материалы и методы

Экономическая модель – терапия первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при достижении ПМО (молекулярный ответ – 4,0; уровень BCR-ABL менее 0,01 %). Для построения моделей был использован метод марковских цепей. Необходимость переходов на другую линию

терапии рассчитывалась исходя из частоты достижения оптимального ответа в первой и последующих линиях терапии клинических исследований по критериям Национальных клинических рекомендаций РФ и ELN, 2013 [2, 5, 6, 10, 26, 27]:

- в первой линии терапии: отсутствие полного гематологического, частичного цитогенетического ответов и уровень BCR-ABL > 10 % к 3 мес терапии, отсутствие ПЦО и уровень BCR-ABL > 1 % к 6 мес терапии, отсутствие БМО к году терапии;

- во 2-й линии терапии: отсутствие частичного цитогенетического ответа к 3 мес терапии, отсутствие ПЦО к 6 мес терапии, отсутствие БМО к году терапии;

Необходимость проведения аллогенной трансплантации рассчитывали при отсутствии большого цитогенетического ответа на терапию 2-й линии при модели нилотиниба в первой линии или 3-й линии при терапии иматинибом. Долю больных, пригодных для попытки перевода в фазу наблюдения без лечения, оценивали по числу больных, достигших молекулярного ответа 4,0 к 3 годам терапии [8]. Необходимость возобновления терапии ИТК рассчитывали по вероятности потери БМО. После возобновления терапии полагали возможным повторное достижение БМО у всех больных. Повторная попытка перехода в фазу наблюдения без лечения не рассчитывалась.

Частоты переходов между состояниями были выбраны по результатам клинических исследований (IRIS, ENESTnd, DASISION, ENACT, CA180013, STIM, FILMC group) и собственным данным [1, 8, 11, 14, 16, 17, 19–21, 27].

Входные параметры для моделей:

- существующая на начало 2014 г. популяция больных ХМЛ в РФ – 7500 человек;
- ежегодная заболеваемость в стране – 800 первичных больных;
- временной цикл – 1 год;
- временной горизонт – 20 лет;
- ставка дисконтирования – 3 % ежегодно.

В ходе анализа рассчитывалась сумма прямых затрат:

- стоимости диагностических процедур для установки диагноза и мониторинга;
- стоимости лекарственных препаратов (ИТК и сопутствующая терапия);
- стоимости аллогенной трансплантации;
- стоимости пребывания в стационаре (койко-дни госпитализации).

После построения моделей на их основе проводился анализ стоимость-полезность с расчетом средней стоимости лечения 1 больного и подсчетом совокупного влияния на бюджет. При этом учитывались общие расходы на лечение вновь выявленных и находящихся под наблюдением пациентов, диагноз которым был установлен ранее. Коэффициенты полезности при лечении иматинибом (0,90), нилотинибом (0,87) и дазатинибом (0,87) были выбраны с учетом более частых сердечно-сосудистых событий при использо-

вании нилотиниба и плевральных выпотов при лечении дазатинибом [8, 9], полезность в фазе ремиссии без лечения была оценена как 0,95, при лечении гидроксимочевинной и/или интерфероном – 0,80, полезность в фазе акселерации/бластного криза оценивалась в 0,5. Стоимость-полезность 1 дополнительного QALY рассчитывалась отдельно при использовании зарегистрированных цен и торговых надбавок оригинального иматиниба (Гливек®, Новартис Фарма АГ – предельная розничная цена с НДС на месяц приема 81 207,80 руб.) и его наиболее дешевого дженерика (Иматиниб, ЗАО «Биокад» – предельная розничная цена с НДС на месяц приема 36 497,97 руб.) [28].

Мы использовали собственный опыт генерической замены иматиниба как сценарий внедрения дженериков ИТК2 для расчетов прямых затрат в фармакоэкономическом моделировании ХМЛ [29].

Результаты моделирования были представлены в графическом виде в диаграммах Microsoft Excel.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 и Statistica 9.0.

**Результаты**

*Фармакоэкономические модели диагностики и лечения хронического миелолейкоза*

Разработанные с помощью марковских цепей модели терапии первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при до-

стижении ПМО в графическом виде представлены на рис. 2 и 3.

Применение разработанных моделей показало, что средняя стоимость диагностики и лечения в расчете на одного впервые выявленного больного при использовании нилотиниба в первой линии терапии вначале была более затратной по сравнению с иматинибом. Однако уже через 3 года от начала лечения применение нилотиниба было более дешевым в связи с большей долей больных, перешедших в фазу ремиссии без необходимости лечения (рис. 4).

При анализе общего влияния на бюджет при использовании стоимости оригинального иматиниба были получены схожие результаты: в течение первых 8 лет общие затраты на диагностику и лечение ХМЛ были больше при применении нилотиниба по сравнению с иматинибом. Затем в результате более частой успешной отмены терапии лечение нилотинибом становилось менее затратным (рис. 5). Также с учетом меньшей частоты прогрессирования при использовании нилотиниба в течение 20 лет будут предотвращены летальные исходы более чем у 500 больных. При анализе кумулятивных совокупных затрат в течение 20 лет оказалось, что применение нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с иматинибом приведет к экономии почти 2 млрд руб.

Генерическая замена иматиниба, произошедшая в 2012 г., привела к существенному уменьшению его цены. Оценка прямых затрат, проведенная с помощью разработанной модели, показала, что использование нилотиниба в первой линии терапии по сравнению

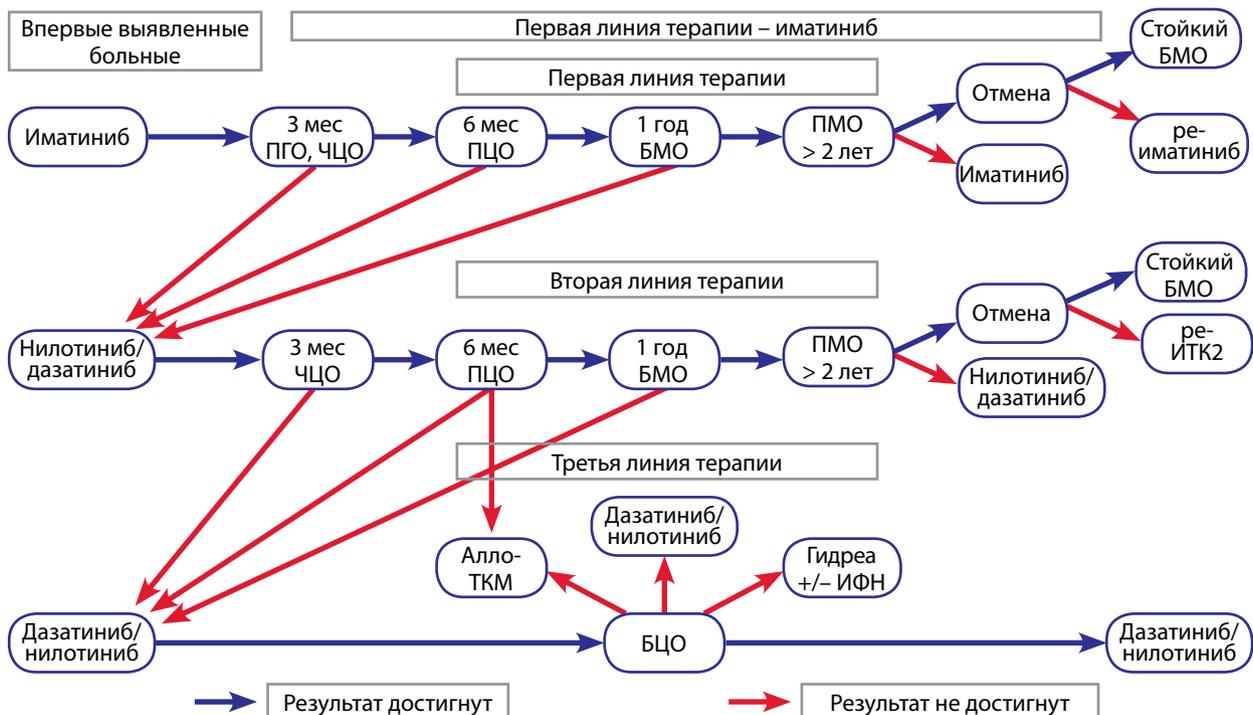


Рис. 2. Модель марковской цепи для лечения ХМЛ иматинибом в первой линии [34]: ПГО – полный гематологический ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, БЦО – большой цитогенетический ответ, ИФН – интерферон, алло-ТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга

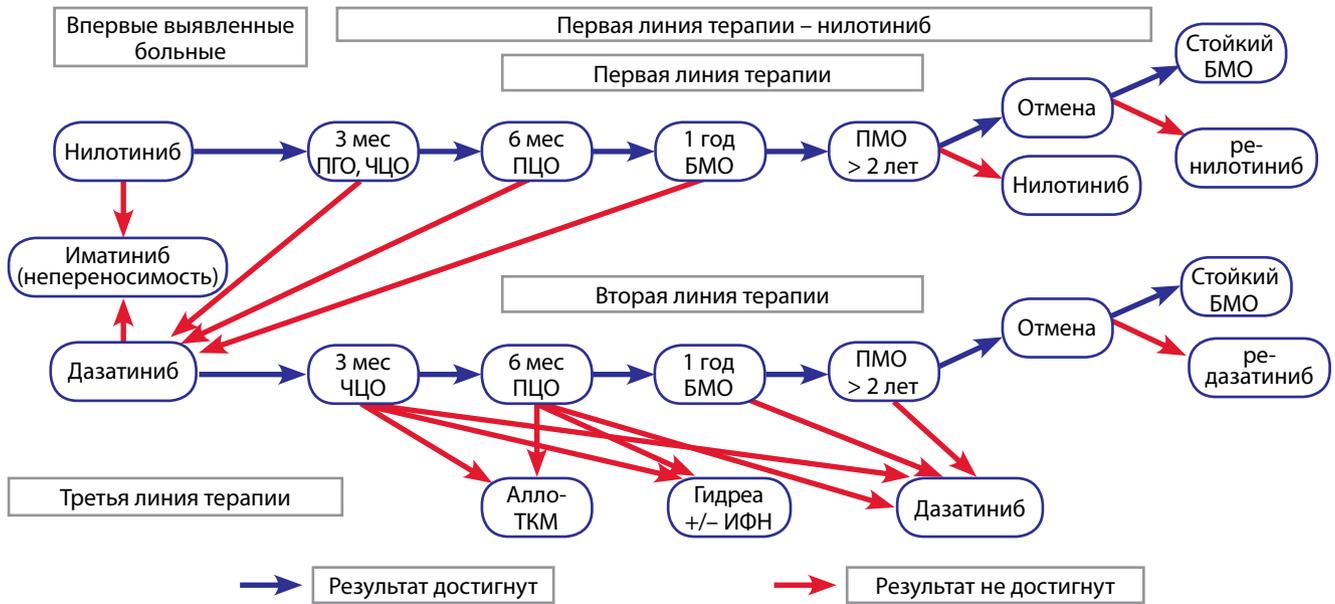


Рис. 3. Модель марковской цепи для лечения ХМЛ нилотинибом в первой линии [34]

с дженериками иматиниба потребует в течение 20 лет дополнительных затрат в сумме около 25 млрд руб. (рис. 6). Стоимость одной спасенной жизни в этом случае составит около 50 млн руб., а цена одного дополнительного QALY – 1,9 млн руб.

Генерическая замена иматиниба как сценарий внедрения дженериков ИТК2 – нилотиниба и дазатиниба – в нашей модели позволила получить прогноз прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ. Результаты представлены на рис. 7.

Результаты моделирования показали, что генерическая замена ИТК2 приводит к экономии средств бюджета уже через 5 лет. В течение 20-летнего горизонта модели применение нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ после генерической замены позволит уменьшить затраты на диагностику и лечение ХМЛ почти на 850 млн руб.

Результаты использования различных значений входных параметров модели показали зависимость ее результатов и возможность получения итоговых пока-

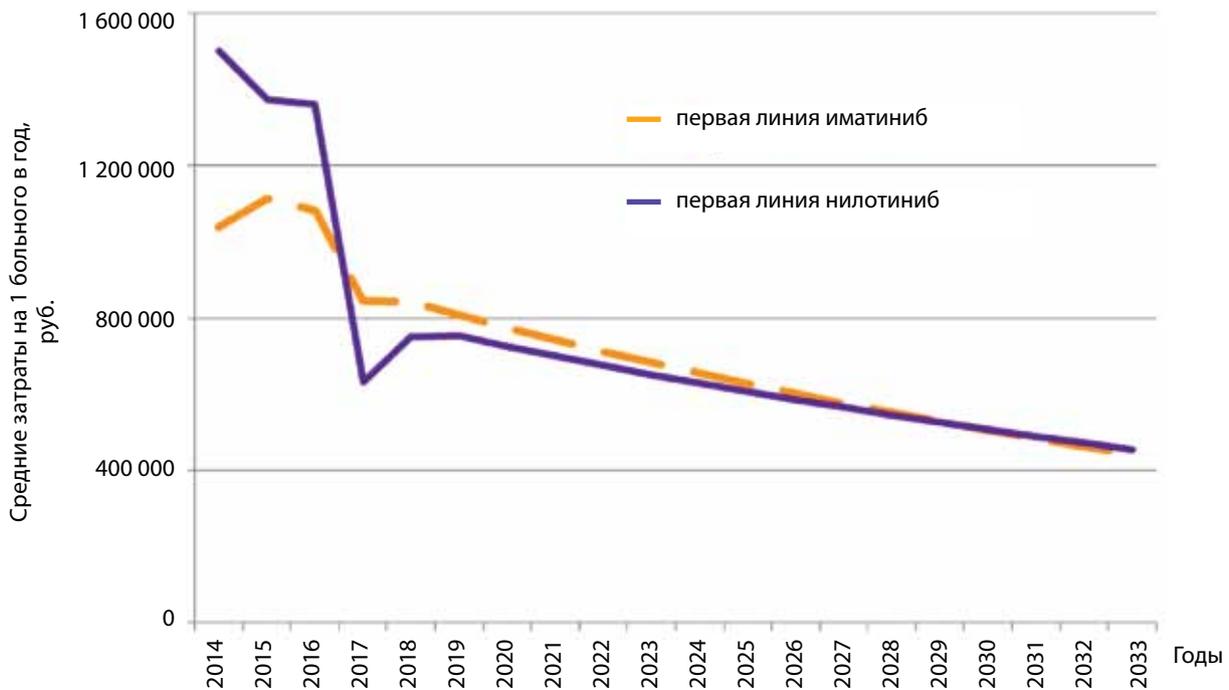


Рис. 4. Прямые затраты на диагностику и лечение одного впервые выявленного больного ХМЛ

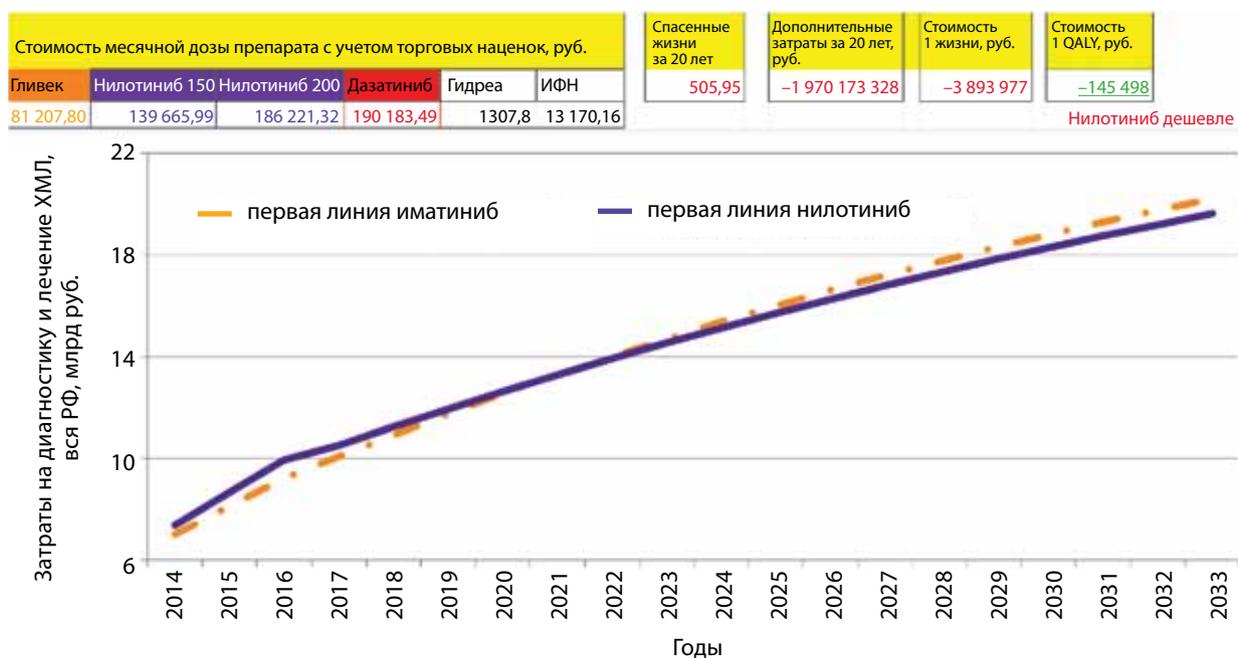


Рис. 5. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (стоимость оригинального иматиниба)

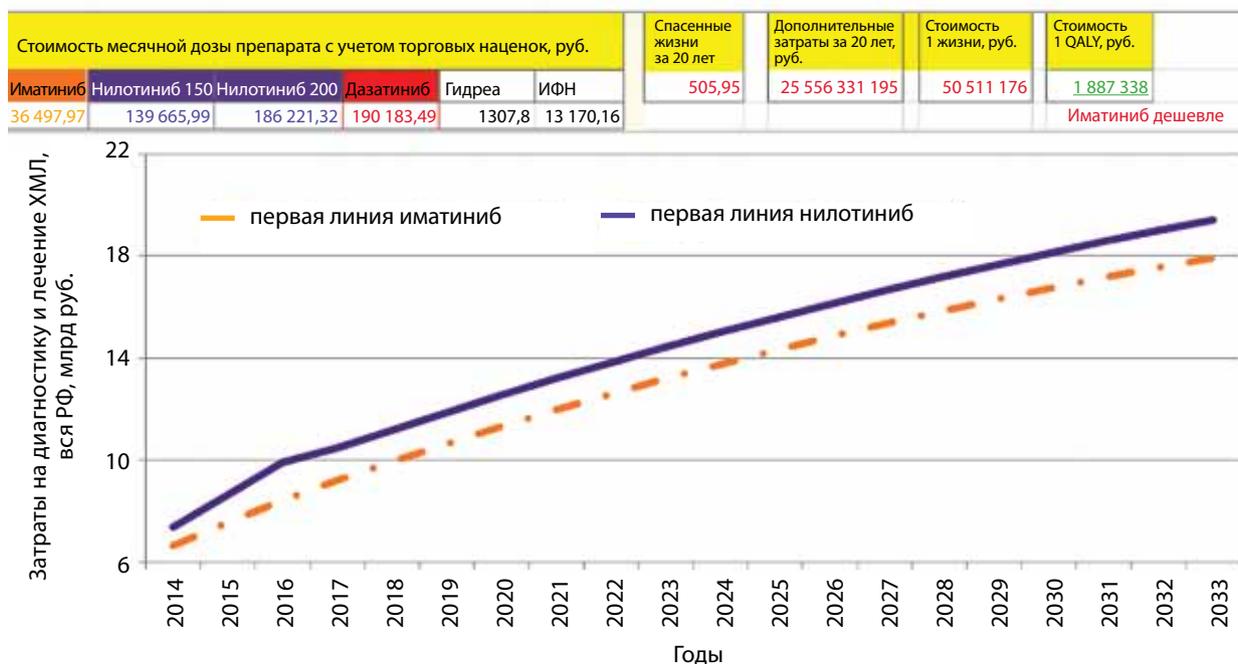


Рис. 6. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (стоимость дженериков иматиниба)

зателей как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

**Обсуждение**

Успехи фундаментальных биомедицинских наук в расшифровке патогенеза заболеваний привели к разработке препаратов таргетного действия, направленных на краеугольное звено патогенеза заболевания и меняющих его течение. ХМЛ представляет один из первых таких удачных опытов. В настоящее время

ХМЛ, бывший ранее фатальным заболеванием, существенно не ограничивает продолжительность жизни больных [21, 30]. Это возможно при достижении оптимального результата терапии в соответствии с существующими отечественными и международными рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [2–5]. У существенной части больных терапия ИТК первого поколения иматинибом либо плохо переносится, либо недостаточно эффективна. В этой ситуации необходимо применение 2-й линии терапии –

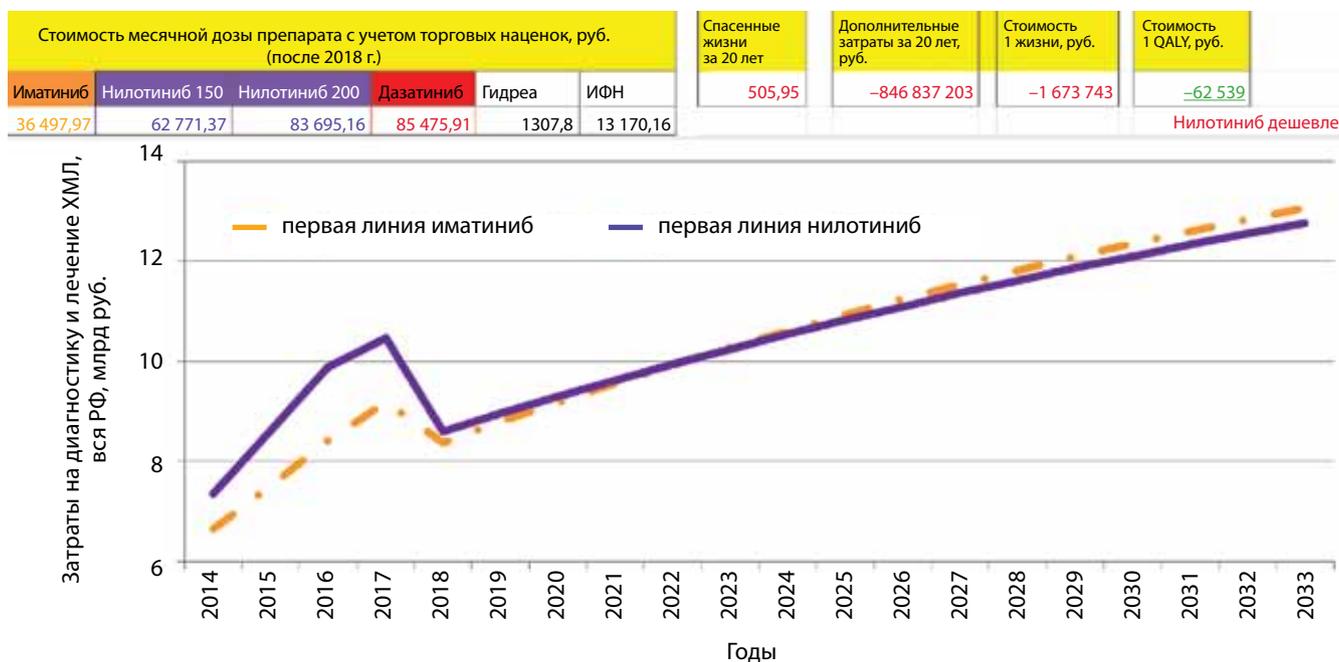


Рис. 7. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (сценарий генерической замены нилотиниба и дазатиниба)

ИТК2: нилотиниба и дазатиниба. Применение ИТК2 в первой линии терапии у впервые выявленных больных ХМЛ показало существенные преимущества перед иматинибом.

С позиций фармакоэкономической целесообразности ИТК2 имеют преимущество перед иматинибом в стоимости достижения суррогатных маркеров лечения – ПЦО и БМО [31]. Однако при постоянной терапии минимальная стоимость дополнительного QALY при их применении по сравнению с иматинибом значительно выше порогового уровня принятия решения (36 000 английских фунтов = 2,1 млн руб. для дазатиниба и 20 000–25 000 английских фунтов = 1,1–1,4 млн руб. для нилотиниба). Поэтому, несмотря на наличие преимуществ в клинической эффективности нилотиниба и дазатиниба перед иматинибом, с позиций экономической целесообразности для использования в первой линии терапии ХМЛ наряду с иматинибом был рекомендован только нилотиниб при условии снижения его стоимости [32].

Высокая стоимость таргетных препаратов при условии необходимости их постоянного приема и накопления числа больных в популяции создает прогрессивно увеличивающуюся нагрузку на бюджет. Некоторое временное улучшение ситуации вероятно при генерической замене ИТК и, возможно, в связи с этим, уменьшении стоимости. Важным моментом при этом является необходимость тщательного контроля равной терапевтической эффективности оригинального препарата и его копий-дженериков, а также сохранение удовлетворительной переносимости [33]. Временный эффект снижения затрат при генерической замене будет нивелирован в течение 2–3 лет постоянным ростом числа больных. Данная проблема несоответствия

роста потребности затрат и ограниченных возможностей бюджета является универсальной для всех стран и моделей здравоохранения. Невозможность ухудшения качества медицинской помощи и необходимость внедрения новых более эффективных препаратов делает невозможным с этической точки зрения административное ограничение затрат.

С 2008 г. сначала во Франции, а затем в Австралии начались исследования по изучению возможности отмены ИТК у больных, имеющих длительную стойкую ремиссию заболевания с наличием ПМО 4,0 и ПМО 4,5. В настоящее время имеются результаты наблюдения за этими больными сроком до 5 лет, доказывающие возможность отмены терапии у значительной части больных (39–65 %) [14–18]. Обоснованность таких попыток подтверждена отсутствием случаев прогрессирования и повторным достижением молекулярных ответов на фоне возобновления лечения у всех больных, утративших их при отмене терапии [14, 19]. В настоящее время проводится несколько крупных многоцентровых международных исследований, посвященных ведению ремиссии без лечения у больных ХМЛ.

Отмена терапии у части больных ХМЛ может существенно облегчить финансовое бремя бюджета здравоохранения и сформировать условия, когда вместо прогрессивного увеличения затрат будет достигнута фаза плато финансовых потребностей, т.е. затраты на лечение вновь выявленных больных будут компенсироваться экономией, связанной с отменой терапии у больных в стойкой ремиссии. Основным условием попытки перевода больных ХМЛ в фазу ремиссии без лечения является наличие стойкого и длительного ПМО. Данное условие при использовании иматиниба в первой линии терапии может быть выполнено примерно

у 20 % больных, тогда как при использовании ИТК2 – у половины больных, т.е. в 2,5 раза больше [10, 12]. С учетом вероятности успешности отмены терапии около 60–65 %, доля больных, перешедших в фазу ремиссии без лечения, может составить 12–13 % при лечении иматинибом и 30–33 % при использовании нилотиниба и дасатиниба в первой линии терапии.

Таким образом, экономическое моделирование процессов диагностики и лечения ХМЛ с использованием иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии с последующей отменой терапии у больных, достигших молекулярной ремиссии заболевания, необходимо и весьма перспективно. Проведена оценка затрат на индивидуальном и популяционном уровне. Установлено, что при первоначально более высокой стоимости затрат при использовании нилотиниба по сравнению с иматинибом в первой линии терапии дальнейшая

стратегия использования нилотиниба с более частой отменой терапии у больных в связи со стойкой ремиссией является экономически более целесообразной. Этот аргумент тем более обоснован при сравнении цен оригинальных препаратов и при генерической замене иматиниба, нилотиниба и дасатиниба.

С учетом зависимости результатов моделирования от значений входных параметров целесообразно проведение анализа чувствительности с определением пороговых значений их влияния на результаты модели.

Фармакоэкономическое моделирование может быть использовано для экономической оценки внедрения перспективных методов лечения при проведении научных исследований, разработке стандартов и клинических рекомендаций диагностики и лечения, и не только ХМЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009;114(22):1126.
- Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестн гематол 2013;9(3):4–40.
- Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. СПб., М., 2013. 71 с.
- Guidelines N. Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia. URL: www.nccn.org.
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013. Blood 2013;122(6):872–84.
- Saglio G., LeCoutre P.D., Pasquini R. et al. Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph<sup>+</sup>) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011;118(21):452.
- Hochhaus A., Shah N., Cortes J.E. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 6504.
- Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph<sup>+</sup>) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 1676.
- Emir H., Albrecht-Schgoer K., Huber K. et al. Nilotinib Exerts Direct Pro-Atherogenic and Anti-Angiogenic Effects On Vascular Endothelial Cells: A Potential Explanation For Drug-Induced Vasculopathy In CML. Blood 2013;122(21):257.
- Saglio G., Hochhaus A., Hughes T.P. et al. ENESTnd Update: Nilotinib (NIL) Vs Imatinib (IM) In Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) and The Impact Of Early Molecular Response (EMR) and Sokal Risk At Diagnosis On Long-Term Outcomes. Blood 2013;122(21):92.
- Saglio G., Larson R., Hughes T.P. et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116:abstract 3430.
- Cortes J.E., Hochhaus A., Kim D.-W. et al. Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2013:abstract 653.
- Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125(17):2128–37.
- Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11(11):1029–35.
- Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. Leukemia 2010;24(10):1719–24.
- Takahashi N., Kyo T., Maeda Y. et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2012;97(6):903–6.
- Réa D., Rousselot P., Nicolini F.E. et al. Discontinuation of Dasatinib or Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Stable Undetectable Bcr-Abl Transcripts: Results From the French CML Group (FILMC). ASH Annual Meeting Abstracts 2011;118(21):604.
- Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol 2014;32(5):424–30.
- Goh H.-G., Kim Y.-J., Kim D.-W. et al. Previous best responses can be re-achieved by resumption after imatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: implication for intermittent imatinib therapy. Leukemia & Lymphoma 2009;50(6):944–51.

20. Справочник лекарств РЛС® (Электронный ресурс). URL: [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) (дата обращения 18.09.2013).
21. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. Вестн гематол 2011;7(1):43.
22. Воробьев А.П. Клинико-экономический анализ. М.: Издательство Ньюдиамед, 2008. 777 с.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007;9:73–8.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. Фармакоэконом. Совр фармакоэконом и фармакоэпидемиол 2010;1:7–11.
25. Report for Selected Countries and Subjects. World Economic Outlook Database, April 2013. International Monetary Fund.
26. Powell B.L., Khoury H.J., Lipton J.H. et al. Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials). ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114(22):3295.
27. Guilhot F., Apperley J., Kim D.-W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood 2007;109(10):4143–50.
28. Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) по состоянию на 23 июня 2014 г. <http://farmcom.info/site/reestr>.
29. Shuvaev V.A., Fominykh M.S., Martynkevich I.S. et al. Original and generics imatinib – are they identical or fraternal twins? ELN Frontiers Meeting “New Frontiers of Myeloid Neoplasias” 11–13 October, 2013, Prague, Czech Republic. ELN Information letter 2013; October: 15.
30. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. СПб.: СпецЛит, 1998. 464 с.
31. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ «затраты-эффективность» лечения пациентов, которым был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы – нилотиниба в сравнении с иматинибом. Фармакоэконом. Совр фармакоэконом и фармакоэпидемиол 2013;6(2):42–7.
32. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). National Institute for Health and Care Excellence. April 2012.
33. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Фоминых М.С. Дженераки иматиниба: мифы и реальность – обзор литературы и собственные данные. Клини онкогематол 2014. В печати.
34. Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Martynkevich I.S. et al. Bonus free life’s in CML – pharmaco-economic modeling first and second generation TKIs in first-line CML treatment with therapy cessation. ELN Information letter 2013; October: 14.

# Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора

Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянский, Н. Е. Иванова, А. А. Витришак, М. Д. Владовская,  
Е. В. Морозова, С. Н. Бондаренко, Е. В. Семенова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой  
ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Контакты: Елена Витальевна Кузьмич yelenakuzmich@gmail.com

Степень совместимости пациента и потенциального донора по HLA-системе является важным фактором, ассоциированным с клиническим исходом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В работе представлены результаты анализа частоты первичного неприживания трансплантата, риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» III–IV степени, общей 2-летней выживаемости пациентов после алло-ТГСК в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-подбор пары неродственный донор/реципиент

## Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair

Ye. V. Kuzmich, A. L. Alyanskiy, N. Ye. Ivanova, A. A. Vitrischak, M. D. Vladovskaya, Ye. V. Morozova,  
S. N. Bondarenko, Ye. V. Semenova, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,  
I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

HLA matching of the donor/recipient pair is a major factor associated with the outcome of allogeneic stem cell transplantation. In the present study we analyzed the risk of severe acute graft-versus-host disease, graft failure, 2-year overall survival of the patients after allogeneic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HLA matching of the unrelated donor/recipient pair

### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от подобранного по HLA-системе неродственного донора – метод терапии гематологических, онкологических, наследственных заболеваний, применяющийся при отсутствии HLA-идентичного родственного донора (сисба) [1]. В настоящее время стандартом подбора неродственного донора является соответствие пары донор/реципиент по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы), установленное с помощью методов типирования высокого разрешения [2]. Однако вследствие чрезвычайного аллельного полиморфизма генов HLA-системы для значительного числа пациентов недоступен донор, удовлетворяющий данным требованиям [3]. Одним из альтернативных вариантов выбора может быть выполнение алло-ТГСК от неродственного донора, подобранного по 9 и менее HLA-аллелям. Снижение степени HLA-совместимости пациента и донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) сопряжено с увеличением риска развития посттрансплантационных осложнений, снижением общей выживаемости (ОВ) больных [4–12].

**Цель настоящей работы** – оценить влияние степени соответствия HLA-аллелей I и II класса донора и реципиента на частоту первичного неприживания трансплантата, риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени, 2-летнюю ОВ пациентов после алло-ТГСК.

### Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов 390 алло-ТГСК от неродственных доноров, проведенных в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России в 2005–2012 гг. Характеристики пациентов и доноров представлены в табл. 1.

Подбор пар реципиент/донор был осуществлен по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы) при использовании типирования высокого разрешения. Иммуногенетические исследования выполнены с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров,

Таблица 1. Характеристики пациентов и доноров

Параметр	Значение, год или % (n)
Возраст пациента, медиана (диапазон)	21 год (1–60)
Возраст донора, медиана (диапазон)	32 года (19–57)
<b>Диагноз пациента</b>	
Острые лейкозы	66,4 % (259)
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	29,5 % (115)
Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	36,2 % (141)
Острый бифенотипический лейкоз	0,8 % (3)
Хронические миелоидные заболевания	16,7 % (65)
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	5,4 % (21)
Миелодиспластический синдром	7,7 % (30)
Другие хронические миелоидные заболевания	3,6 % (14)
Апластическая анемия	2,8 % (11)
Злокачественные лимфомы	4,1 % (16)
Наследственные заболевания	6,9 % (27)
Другие заболевания	3,0 % (12)
<b>Группа риска рецидива (лейкозы)*</b>	
Стандартный риск	28,6 % (80)
Высокий риск	71,4 % (200)
<b>Сочетание по полу – донор/реципиент</b>	
Мужчина/мужчина	41,8 % (163)
Мужчина/женщина	28,5 % (111)
Женщина/мужчина	13,3 % (52)
Женщина/женщина	16,4 % (64)
<b>Серологический ЦМВ-статус донора/реципиента</b>	
Позитивный/позитивный	26,4 % (103)
Позитивный/негативный	7,9 % (31)
Негативный/позитивный	48,2 % (188)
Негативный/негативный	13,9 % (54)
Неизвестен	3,6 % (14)

\*К группе стандартного риска рецидива относились пациенты в стадии I полной ремиссии ОЛЛ, ОМЛ и I хронической фазы ХМЛ на момент проведения алло-ТГСК. К группе высокого риска рецидива относились пациенты в более продвинутой стадии заболевания. ЦМВ – цитомегаловирус.

сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (наборы производства One Lambda, США), метода секвенирования (наборы производства Protrans, Германия). Согласно стандартам Европейской федерации иммуногенетики (EFI) соответствие HLA-аллелей донора и реципиента констатировалось при наличии иден-

тичной нуклеотидной последовательности экзона 2 и экзона 3 для локусов HLA класса I, экзона 2 для локусов HLA класса II [2]. При отсутствии идентичности нуклеотидной последовательности в пределах вышеперечисленных экзонов аллели донора и реципиента расценивались нами как несоответствующие. Для исследования частоты первичного неприживания трансплантата несоответствие аллелей оценивалось в векторе «хозяин против трансплантата» (наличие у донора аллелей, отсутствующих у реципиента). Для анализа риска развития РТПХ несоответствие аллелей оценивалось в векторе «трансплантат против хозяина» (наличие у реципиента аллелей, отсутствующих у донора). При сравнении показателей ОВ несоответствие HLA-аллелей донора и реципиента рассматривалось с учетом 2 векторов (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика степени HLA-подбора пар донор/реципиент

Степень соответствия HLA-аллелей донора/реципиента	Значение, % (n)
10/10 аллелей	74,1 % (289)
9/10 аллелей	20,8 % (81)
несоответствие в локусе HLA-A	5,6 % (22)
несоответствие в локусе HLA-B	4,9 % (19)
несоответствие в локусе HLA-C	6,7 % (26)
несоответствие в локусе HLA-DRB1	1,3 % (5)
несоответствие в локусе HLA-DQB1	2,3 % (9)
8 и менее из 10 аллелей	5,1 % (20)

Основные параметры, характеризующие проведение алло-ТГСК, представлены в табл. 3.

Определение тяжести течения острой РТПХ выполнено в соответствии с классификацией H. Glucksberg, что связано с ретроспективным характером исследования [13].

Статистический анализ данных осуществлен с помощью пакета SAS Enterprise Guide (версия 5.1). Для сравнения риска развития осложнений в группах с разной степенью соответствия HLA-аллелей донора и реципиента использован точный тест Фишера. Для анализа влияния иммуногенетических и клинико-биологических факторов на частоту развития осложнений использован метод пошаговой логистической регрессии. Следующие показатели, влияющие на результаты алло-ТГСК, учтены в многофакторном анализе: диагноз, группа риска рецидива (лейкозы), возраст пациента, подбор пар донор/реципиент по полу, серологический ЦМВ-статус донора и реципиента, источник ГСК, количественная характеристика трансплантата, режим кондиционирования, режим профилактики острой РТПХ. Метод Каплана–Майера использован для анализа ОВ пациентов. Для оценки достоверности

Таблица 3. Характеристики проведения алло-ТГСК

Параметр	Значение, % (n)
<b>Источник ГСК</b>	
Костный мозг (КМ)	29,5 % (115)
Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)	70,5 % (275)
<b>Клеточность трансплантата, CD34<sup>+</sup>-клеток 10<sup>6</sup>/кг, медиана</b>	6,29 % (0,70–19,8)
<b>Режим кондиционирования</b>	
Миелоаблативный	32,6 % (127)
Немиелоаблативный	67,4 % (263)
<b>Режим профилактики острой РТПХ и отторжения трансплантата</b>	
Включающий циклоспорин А	46,9 % (183)
Включающий такролимус	53,1 % (207)
Использование антилимфоцитарного глобулина	94,9 % (370)

различий применен log-rank test. Многофакторный анализ ОВ пациентов после алло-ТГСК выполнен с помощью метода регрессии Кокса.

**Результаты и обсуждение**

*Первичное неприживание трансплантата*

Частота первичного неприживания трансплантата в группах пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 и 9/10 HLA-аллелям, не имела значимых различий (9,8 % и 10,0 % случаев). Среди больных, получивших трансплантат от доноров, подобранных по 8 и менее из 10 аллелей, осложнение было отмечено в 22,2 % случаев. Сравнительный анализ частоты первичного неприживания трансплантата в группах с разной степенью HLA-подбора выявил увеличение риска развития осложнения у пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров с несоответствием по двум аллелям HLA класса I. Относительный риск (ОР) первичного неприживания трансплантата у пациентов данной группы по сравнению с больными, получившими трансплантат от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям, составил 3,42 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,27–9,18). Несоответствие пары донор/реципиент по двум аллелям HLA класса I и II не ассоциировалось с увеличением риска развития осложнения. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Многофакторный анализ, выполненный с учетом иммуногенетических и клинико-биологических факторов, показал, что увеличение риска первичного неприживания трансплантата было ассоциировано с несоответствием донора и реципиента по двум аллелям HLA класса I, использованием КМ в качестве источника ГСК, сочетанием «позитивный серологический ЦМВ-статус донора/негативный серологический ЦМВ-статус пациента». Отмечалась тенденция влияния

Таблица 4. Влияние степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента на частоту первичного неприживания трансплантата

Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента	Первичное неприживание трансплантата		
	относительный риск (ОР)	95 % ДИ	p
10 из 10 аллелей	1,00		
9 из 10 аллелей	1,03	0,49–2,16	1,00
9 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I	1,07	0,49–2,35	0,82
9 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса II	0,79	0,12–5,35	1,00
8 и менее из 10 аллелей	2,28	0,90–5,79	0,10
8 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I	3,42	1,27–9,18	–
8 и менее из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I и II	1,14	0,17–7,47	1,00

диагноза пациента на вероятность развития осложнения. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5. Влияние иммуногенетических и клинических факторов на частоту первичного неприживания трансплантата

Наименование фактора	Первичное неприживание трансплантата		
	отношение шансов (ОШ)	95 % ДИ	p
Несоответствие донора и реципиента по двум аллелям HLA класса I	11,80	2,27–61,42	0,006
Источник ГСК: ПСКК против КМ	0,17	0,07–0,41	< 0,0001
Серологический ЦМВ-статус донора/реципиента: позитивный/негативный против негативный/негативный	7,63	1,53–38,06	0,016
Диагноз пациента	–	–	0,05

*Острая реакция «трансплантат против хозяина» III–IV степени*

Клиническая картина острой РТПХ III–IV степени тяжести наблюдалась у 23,6 % пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям. Среди больных, получивших ГСК от доноров со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей, осложнение было отмечено в 45,1 % случаев. В группе пациентов, имевших доноров с несоответствием по двум и более

HLA-аллелям, – в 63,6 % случаев. Таким образом, частота развития острой РТПХ III–IV степени зависела от степени HLA-подбора пары донор/реципиент. ОР развития осложнения в группе пациентов, получивших трансплантат от доноров с несоответствием по одному HLA-аллелю I или II класса, по сравнению с больными, получившими трансплантат, подобранный по 10/10 аллелям, составил 1,98 (95 % ДИ 1,42–2,76). При наличии у пациента и донора несоответствия по двум и более HLA-аллелям I, II класса ОР развития острой РТПХ III–IV степени составил 2,71 (95 % ДИ 1,65–4,45). Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6. Влияние степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента на риск развития острой РТПХ III–IV степени

Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента	Острая РТПХ III–IV степени		
	ОР	95 % ДИ	p
10/10 аллелей	1,00		
9/10 аллелей	1,98	1,42–2,76	< 0,001
9/10 аллелей, несоответствие в HLA класса I	1,98	1,39–2,82	< 0,001
9/10 аллелей, несоответствие в HLA класса II	1,97	1,05–3,68	0,09
8 и менее из 10 аллелей	2,71	1,65–4,45	0,007

В группе пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям, частота развития острой РТПХ III–IV степени зависела от локуса, в котором донор и реципиент имели несоответствие. Увеличение риска развития осложнения было ассоциировано с несоответствием в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B. ОР развития острой РТПХ тяжелой степени при несоответствии аллелей донора и реципиента в локусе HLA-DRB1 составил 2,89 (95 % ДИ 1,57–5,29), в локусе HLA-C – 2,36 (95 % ДИ 1,52–3,67), в локусе HLA-B – 2,16 (95 % ДИ 1,30–3,61). Наличие несоответствия в локусах HLA-A и HLA-DQB1 не оказывало существенного влияния на частоту развития осложнения. Данные представлены в табл. 7.

В результате многофакторного анализа было установлено, что наряду с несоответствием аллелей донора

Таблица 7. Влияние несоответствия в различных локусах HLA-системы на риск развития острой РТПХ III–IV степени

Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента	Острая РТПХ III–IV степени		
	ОР	95 % ДИ	p
10/10 аллелей	1,00		
9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-A	1,32	0,63–2,89	0,54
9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-B	2,16	1,30–3,61	0,02
9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-C	2,36	1,52–3,67	0,004
9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-DRB1	2,89	1,57–5,29	0,03
9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-DQB1	1,24	0,38–4,07	0,67

и реципиента в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B статистически значимыми факторами риска развития осложнения были применение ПСКК в качестве источника трансплантата и миелоаблативный режим кондиционирования (табл. 8).

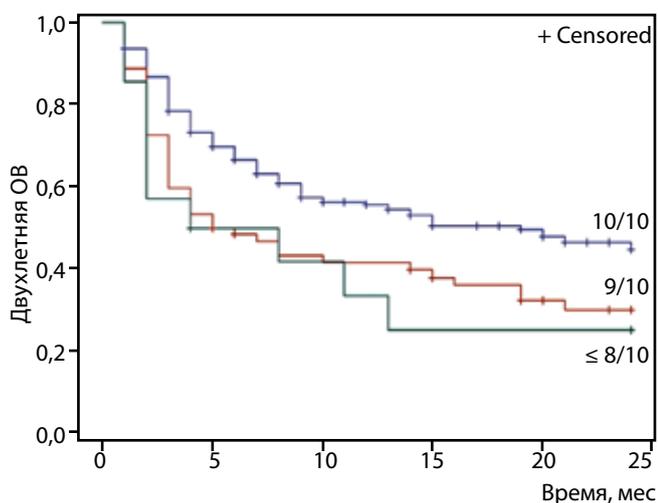
*Общая двухлетняя выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*

Для проведения анализа из совокупной когорты пациентов была выделена группа больных с диагнозом «лейкоз». Алло-ТГСК от доноров со степенью HLA-подбора 10/10 аллелей перенесли 204 человека, 9/10 аллелей – 62 человека, 8 и менее из 10 аллелей – 14 человек. Наблюдалось снижение 2-летней ОВ больных в зависимости от степени несоответствия HLA-аллелей донора и реципиента. В группе со степенью HLA-подбора 10/10 аллелей 2-летняя ОВ пациентов составила 46 %, 9/10 аллелей – 30 % ( $p = 0,01$ ), 8 и менее из 10 аллелей – 25 % ( $p = 0,046$ ) (рисунок).

С помощью метода регрессии Кокса было выявлено, что факторами риска снижения ОВ больных были степень HLA-подбора менее чем 10/10 аллелей, принадлежность пациента к группе высокого риска рецидива, возраст пациента (табл. 9).

Таблица 8. Влияние иммуногенетических и клинических факторов на риск развития острой РТПХ III–IV степени

Наименование фактора	Острая РТПХ III–IV степени; ОШ (95 % ДИ)		
	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1
HLA-подбор 9/10 аллелей, несоответствие в локусе:			
Степень HLA-подбора: 9/10 против 10/10	3,08 (1,12–8,49), $p = 0,03$	3,59 (1,34–9,63), $p = 0,01$	8,62 (1,33–55,9), $p = 0,02$
Режим кондиционирования: миелоаблативный против немиелоаблативного	1,78 (1,00–3,19), $p = 0,049$	–	–
Источник ГСК: ПСКК против КМ	–	2,28 (1,09–4,77), $p = 0,03$	3,08 (1,40–6,78), $p = 0,005$



Двухлетняя ОВ пациентов после алло-ТГСК

Таблица 9. Влияние иммуногенетических и клиничко-биологических факторов на 2-летнюю ОВ пациентов после алло-ТГСК

Наименование фактора	2-летняя ОВ		
	отношение рисков	95 % ДИ	p
Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента: 9/10 против 10/10	1,68	1,14–2,49	0,009
Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента: 8 и менее из 10 против 10/10	2,36	1,20–4,63	0,01
Группа риска рецидива: высокий/стандартный риск	3,38	2,10–5,45	< 0,0001
Возраст пациента (включен в анализ линейно)	1,02	1,00–1,03	0,009

Нами был выполнен анализ влияния степени HLA-подбора на 2-летнюю ОВ пациентов различных групп риска рецидива. Установлено, что несоответствие донора и реципиента по одному аллелю HLA класса I или II не оказывало существенного влияния на 2-летнюю ОВ пациентов группы стандартного риска, но было ассоциировано со снижением 2-летней ОВ пациентов группы высокого риска. Несоответствие пары донор/реципиент по двум и более HLA-аллелям являлось значимым фактором риска снижения 2-летней ОВ пациентов обеих исследуемых групп. Данные представлены в табл. 10.

Проведен анализ 2-летней ОВ пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 HLA-аллелям, в зависимости от локуса, в котором пара имела несоответствующие аллели. Снижение показателей 2-летней ОВ больных было ассоциировано с несоответствием донора и реципиента в локусах HLA-A, HLA-B. На данном этапе исследования не было выявлено статистически достоверного влияния несоответствия в локусе HLA-C на исследуемый показа-

Таблица 10. Двухлетняя ОВ пациентов различных групп риска рецидива

Характеристика степени HLA-подбора	Группа стандартного риска		Группа высокого риска	
	2-летняя ОВ	p	2-летняя ОВ	p
10/10 аллелей	71 %		34 %	
9/10 аллелей	66 %	0,68	22 %	0,03
8 и менее из 10 аллелей	44 %	0,14*	13 %	0,049

\* – статистическая недостоверность различий может быть обусловлена недостаточной численностью группы.

тель. Адекватно оценить влияние несоответствия в локусе HLA-DRB1 на 2-летнюю ОВ пациентов не представлялось возможным в связи с недостаточной численностью группы. Алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несоответствием в локусе HLA-DRB1, была выполнена 3 больным с диагнозом «острый лейкоз» (ОЛЛ – 2 человека, ОМЛ – 1 человек). В течение 2 лет после алло-ТГСК погибли 2 пациента. Двухлетняя ОВ пациентов после алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несоответствием в локусе HLA-DQB1, существенным образом не отличалась от выживаемости больных, имевших доноров со степенью подбора 10/10 аллелей (табл. 11).

Таблица 11. Двухлетняя ОВ пациентов в зависимости от локуса, в котором донор и реципиент имели несоответствующие аллели

Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента	2-летняя ОВ	p
10/10	46 %	
9/10, несоответствие в локусе HLA-A	32 %	0,04
9/10, несоответствие в локусе HLA-B	19 %	0,006
9/10, несоответствие в локусе HLA-C	35 %	0,19
9/10, несоответствие в локусе HLA-DRB1	–	–
9/10, несоответствие в локусе HLA-DQB1	57 %	0,59

В результате многофакторного анализа было установлено, что снижение 2-летней ОВ больных было ассоциировано с наличием несоответствия аллелей донора и реципиента в локусах HLA-A, HLA-B, а также с принадлежностью пациента к группе высокого риска рецидива. Наблюдалось статистически достоверное влияние фактора возраста пациента на 2-летнюю ОВ больных, перенесших алло-ТГСК от доноров с несоответствием в локусах HLA-C, HLA-DQB1 (табл. 12).

Для дальнейшего исследования влияния несоответствия донора и реципиента в локусе HLA-C на 2-летнюю ОВ больных совокупная когорта была раз-

Таблица 12. Влияние иммуногенетических и клиничко-биологических факторов на 2-летнюю ОБ пациентов после алло-ТГСК

Наименование фактора	2-летняя ОБ, отношение рисков (95 % ДИ)			
	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DQB1
HLA-подбор 9/10, несоответствие в локусе:				
Степень HLA-подбора: 9/10 против 10/10	2,30 (1,20–4,76) $p = 0,02$	2,01 (1,04–3,89) $p = 0,04$	1,57 (0,85–2,93) $p = 0,15$	1,08 (0,32–3,54) $p = 0,90$
Группа риска рецидива: высокий/стандартный риск	3,73 (2,14–6,49) $p < 0,0001$	3,01 (1,75–5,18) $p < 0,0001$	2,67 (1,61–4,43) $p = 0,0002$	3,37 (1,95–5,82) $p < 0,0001$
Возраст пациента (включен в анализ линейно)	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,008$	$p = 0,04$

делена на 2 возрастные группы. Группа младшего возраста включала пациентов от 1 года до 18 лет. Группа пациентов старшего возраста включала больных от 19 до 60 лет. Нами было установлено, что наличие у донора и реципиента несоответствия по одному аллелю в локусе HLA-C не влияло на 2-летнюю ОБ пациентов младшего возраста, но приводило к значительному снижению выживаемости взрослых больных. Исследуемый показатель в группе пациентов старше 18 лет, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям, составил 46 %. Двухлетняя ОБ взрослых больных, получивших ГСК от доноров со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей и несоответствием в локусе HLA-C, составила 18 % ( $p = 0,046$ ). Выявленная закономерность была подтверждена в результате многофакторного анализа. Снижение 2-летней ОБ взрослых пациентов было ассоциировано с несоответствием пары донор/реципиент в локусе HLA-C на антигенном уровне – отношение рисков 2,23 (95 % ДИ 1,00–5,00) и принадлежностью пациента к группе высокого риска рецидива – отношение рисков 2,90 (95 % ДИ 1,55–5,41).

### Заключение

Выполненный анализ показал, что степень подбора пары неродственный донор/реципиент по HLA-системе является фактором, оказывающим существенное влияние на результаты алло-ТГСК. Несоответствие донора и реципиента по двум и более аллелям HLA класса I и II ассоциировалось со значительным увеличением риска развития острой РТПХ тяжелой степени, снижением 2-летней ОБ больных. Повышение частоты первичного неприживания трансплантата было ассоциировано с несоответствием пары донор/реципиент по двум аллелям HLA класса I. Выявленные закономерности согласуются с данными, представленными в литературе [3, 4, 6, 10].

В группе пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 HLA-аллелям, частота развития острой РТПХ III–IV степени, 2-летняя ОБ зависели от локуса, в котором пара донор/реципиент имела несоответствующие аллели. Увеличение риска развития острой РТПХ тяжелой степени было ассоци-

ировано с несоответствием в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B. Наличие несоответствия в локусах HLA-A и HLA-DQB1 не оказывало существенного влияния на частоту развития осложнения. Снижение 2-летней ОБ взрослых пациентов и детей было ассоциировано с несоответствием в локусах HLA-A, HLA-B. В результате многофакторного анализа было установлено, что несоответствие в локусе HLA-C на антигенном уровне является фактором риска снижения 2-летней ОБ взрослых пациентов. Адекватно оценить влияние несоответствия в локусе HLA-DRB1 на 2-летнюю ОБ пациентов не представлялось возможным вследствие малочисленности группы. Наличие у донора и реципиента несоответствия в локусе HLA-DQB1 не оказывало значимого влияния на 2-летнюю ОБ больных.

Для сравнения полученных результатов обратимся к данным, опубликованным CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). В первой работе проанализированы исходы 3857 алло-ТГСК от неродственных доноров, проведенных с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования, в качестве источника ГСК использовался КМ. Установлено, что в группе пациентов, подобранных с донором по 9/10 HLA-аллелям, наличие несоответствия в локусах HLA-A, HLA-B, HLA-C было ассоциировано с увеличением риска развития острой РТПХ тяжелой степени. Сравнительный анализ ОБ пациентов группы со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей показал, что несоответствие в локусах HLA-A или HLA-DRB1 переносилось более тяжело, чем несоответствие в локусах HLA-B или HLA-C. Наличие у донора и реципиента несоответствия в локусе HLA-DQB1 не оказывало влияния на клинический исход алло-ТГСК [6]. Во втором крупном исследовании CIBMTR ретроспективно проанализированы результаты 1933 алло-ТГСК от неродственных доноров, выполненных с применением миелоаблативных и немиелоаблативных режимов кондиционирования, в качестве источника трансплантата использовались ПСКК. Установлено, что максимальный риск увеличения летальности пациентов после алло-ТГСК был ассоциирован с наличием несоответствия в локусе HLA-C на антигенном уровне [11]. Аналогичные выводы пред-

ставлены в публикациях нескольких исследовательских групп [4, 9]. Сравнение результатов нашей работы с международными данными демонстрирует различия в оценке влияния несоответствия в отдельных локусах HLA-системы на показатели исхода алло-ТГСК. Выводы настоящего исследования могут быть исполь-

зованы для совершенствования процесса подбора неродственного донора ГСК, в первую очередь в тех случаях, когда для пациента недоступен донор с соответствием по 10 HLA-аллелям и предстоит выбор «наименьшего риска» из числа нескольких доноров с меньшей степенью гистосовместимости.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Petersdorf E. W. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(2):155–70.
2. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing – version 6.1, 2013, EFI (<http://efiweb.eu/>).
3. Petersdorf E. W., Malkki M., Hsu K. et al. 16<sup>th</sup> IHIW: International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Immunogenet* 2013;40(1):2–10.
4. Flomenberg N., Baxter-Lowe L.A., Confer D. et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104(7):1923–30.
5. Kawase T., Morishima Y., Matsuo K. et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 2007;110(7):2235–41.
6. Lee S.J., Klein J., Haagenson M. et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576–83.
7. Morishima Y., Yabe T., Matsuo K. et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(3):315–28.
8. Park M., Koh K.N., Kim B.E. et al. The impact of HLA matching on unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Korean children. *Korean J Hematol* 2011;46(1):11–7.
9. Tiercy J.M., Passweg J., Van Biezen A. et al. Isolated HLA-C mismatches in unrelated donor transplantation for CML. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(3):249–55.
10. Shaw B.E., Arguello R., Garcia-Sepulveda Ch.A. et al. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2010;150(3):251–8.
11. Woolfrey A., Klein J.P., Haagenson M. et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):885–92.
12. Yagasaki H., Kojima S., Yabe H. et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118(11):3186–90.
13. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-vs-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.

## Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика (часть II)

Н.В. Жуков<sup>1,2</sup>, А.Л. Усс<sup>3</sup>, Н.Ф. Миланович<sup>3</sup>, В.В. Птушкин<sup>1,2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>4</sup>, Н.Б. Михайлова<sup>4</sup>, В.Б. Ларионова<sup>5</sup>, Е.А. Демина<sup>5</sup>, Н.Г. Тюрина<sup>6</sup>, М.А. Вернюк<sup>6</sup>, Е.Е. Караманешт<sup>7</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга, Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

<sup>5</sup>ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

<sup>6</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;

<sup>7</sup>Киевский центр трансплантации костного мозга, Украина

**Контакты:** Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Проведен анализ влияния объема предшествующей противоопухолевой терапии на эффективность и переносимость высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ) у 369 больных лимфомой Ходжкина, получивших лечение в клиниках РФ и стран СНГ. Отдаленные результаты лечения пациентов, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 и 2 линии терапии, оказались сопоставимы (5-летняя общая выживаемость (OS) —  $67 \pm 3,8\%$  и  $71 \pm 5,0\%$ , выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF), —  $52,6 \pm 3,9\%$  и  $61 \pm 5,0\%$  соответственно). Худшие результаты ( $p < 0,05$ ) имеют больные, получившие перед ТКПГ > 2 линий терапии (5-летняя OS —  $46 \pm 9,7\%$ , FFTF —  $38,4 \pm 9,0\%$ ). Негативное влияние предшествующего лечения на эффективность получения гемопоэтического материала и восстановление гемопоэза также реализуется у больных, получивших > 2 линий терапии. В связи с этим, если отсрочка выполнения ТКПГ больным, достигшим ремиссии на терапии 2-й линии, была вызвана организационными причинами, то для получения оптимальных результатов необходимо проведение ТКПГ не позднее 2-го рецидива заболевания при условии сохранения химиочувствительности опухоли (3-я ремиссия заболевания). Однако в случае, если ремиссия не достигнута в результате исходно избранной терапии 2-й линии, необходима смена режима лечения и проведение ТКПГ только при подтверждении химиочувствительности опухоли, так как независимо от количества линий предшествующей терапии применение такого подхода приводит к лучшим результатам, чем более раннее выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, рецидив, первично-резистентное течение, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация, мобилизация клеток предшественников гемопоэза, выживаемость, летальность

### The optimal time for hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma. International guidelines and real practice in Russia and former USSR countries (Part II)

N. V. Zhukov<sup>1,2</sup>, A. L. Uss<sup>3</sup>, N. F. Milanovich<sup>3</sup>, V. V. Ptushkin<sup>1,2</sup>, B. V. Afanasiev<sup>4</sup>, N. B. Mikhaylova<sup>4</sup>, V. B. Larionova<sup>5</sup>, Ye. A. Demina<sup>5</sup>, N. G. Tyurina<sup>6</sup>, M. A. Vernyuk<sup>6</sup>, Ye. Ye. Karamaneshit<sup>7</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Republic Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Minsk, Belarus;

<sup>4</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>5</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

<sup>6</sup>P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia; <sup>7</sup>Kiev Center of Bone Marrow Transplantation, Ukraine

The influence of previous antitumor therapy the efficacy and tolerability of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cells transplantation (HCST) in 369 patients with Hodgkin's lymphoma in the clinics of Russia and CIS countries was analyzed. Long-term treatment results of patients who have received 1 or 2 therapy lines before deciding about HCST were comparable (5-year overall survival (OS) —  $67 \pm 3.8\%$  and  $71 \pm 5.0\%$ ; freedom from treatment failure survival (FFTF) —  $52.6 \pm 3.9\%$  and  $61 \pm 5.0\%$ , respectively).

The worst results ( $p < 0.05$ ) are in patients who have received  $> 2$  lines of therapy prior HSCT (5-year OS –  $46 \pm 9.7\%$ , FFTF –  $38.4 \pm 9.0\%$ ). The negative impact of previous treatment on the efficiency of hematopoietic material collection and hematopoiesis reconstitution as well observed in patients who received  $> 2$  lines of therapy. Therefore, if the delay of HSCT in patients who achieved remission on second-line therapy was caused by organizational problems, for optimum results is necessary to conduct HSCT not later than second relapse while maintaining tumor chemosensitivity (third disease remission). However, when remission is not achieved after second-line therapy, is necessary to change the treatment regimen and performing HSCT only at confirmation of tumor chemosensitivity, because regardless of prior therapy line number, this approach leads to better results than earlier performing HSCT without remission.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, relapse, primary-resistant disease, high-dose chemotherapy, autologous transplantation, the mobilization of hematopoietic progenitor cells, survival, mortality

**Введение**

В исследовании проведен анализ клинических данных 369 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), получивших трансплантацию аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ) в период с января 1990 г. по июнь 2013 г. в 5 трансплантационных центрах России и стран бывшего СССР. Все больные страдали ЛХ с неблагоприятным прогнозом, определявшимся как первичная резистентность в 132 (35,8%) случаях, ранний рецидив в 114 (30,9%) и поздний рецидив/множественные поздние рецидивы в 123 (33,3%) случаях.

Обзор литературы, материалы и методы, результаты, касающиеся получения клеток предшественников гемопоэза, восстановления кроветворения и переносимости ТКПГ в зависимости от объема предшествующей терапии, изложены нами ранее [1].

**Отдаленные результаты лечения**

При медиане наблюдения 51 мес (от 1 до 218 мес) 5-летняя общая выживаемость (overall survival – OS) больных, включенных в исследование, составила  $65 \pm 2,9\%$ , 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (freedom from treatment failure – FFTF), –  $52,6 \pm 2,8\%$ .

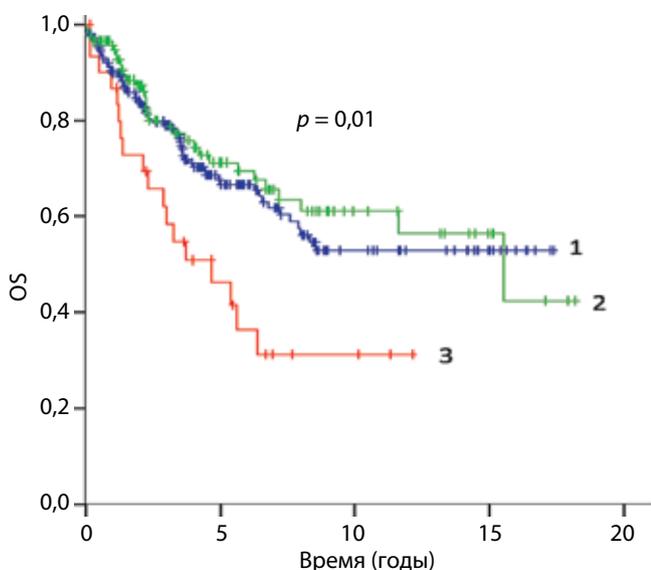
Количество линий лечения, полученных до принятия решения о ТКПГ, оказало существенное влия-

ние на OS ( $p = 0,01$ ) и FFTF ( $p = 0,048$ ). Больные, получившие 1 и 2 линии терапии, имели сопоставимые результаты лечения: 5-летняя OS составила  $67 \pm 3,8\%$  и  $71 \pm 5,0\%$ , 5-летняя FFTF –  $52,6 \pm 3,9\%$  и  $61 \pm 5,0\%$  соответственно. Отдаленные результаты больных, получивших 3 и более линий лечения, были значимо хуже: 5-летняя OS составила  $46 \pm 9,7\%$ , FFTF –  $38,4 \pm 9,0\%$  (рис. 1, 2).

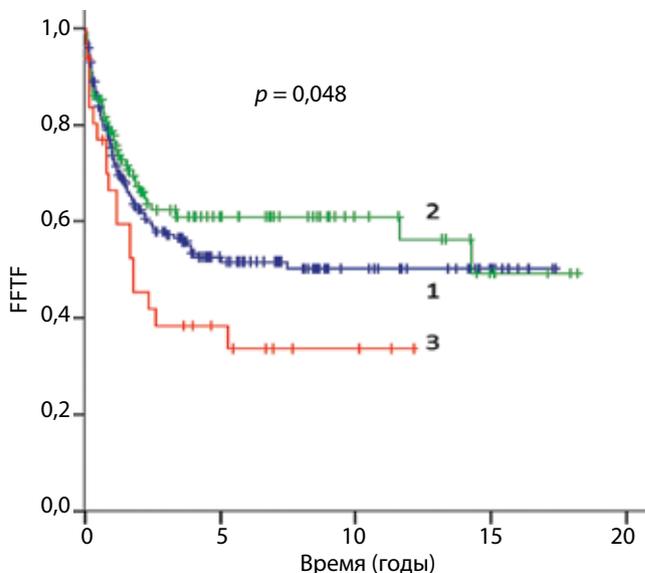
Количество линий терапии, проведенных перед принятием решения о ТКПГ, влияло на отдаленные результаты лечения вне зависимости от статуса заболевания (достигнута или не достигнута ремиссия) перед выполнением ТКПГ.

У больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии (полной, частичной или выраженной частичной), количество линий химиотерапии (ХТ) оказало статистически значимое влияние на OS и FFTF. Пятилетняя OS больных, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 линию лечения, составила  $81,7 \pm 4,1\%$ , 2 линии –  $81,5 \pm 5,1\%$ , 3 и более линий –  $52,4 \pm 11,1\%$  ( $p = 0,002$ ). Пятилетняя FFTF составила  $65,6 \pm 4,8\%$ ,  $70,5 \pm 5,8\%$  и  $45,5 \pm 10,6\%$  соответственно ( $p = 0,018$ ) (рис. 3, 4).

Среди больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии (прогрессирование или стабилизация), статистически значимых различий в выживаемости в за-



**Рис. 1.** OS в зависимости от количества линий терапии, полученных до ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 200); 2 – 2 линии (n = 115); 3 –  $\geq 3$  линий (n = 31)



**Рис. 2.** FFTF в зависимости от количества линий терапии, полученных до ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 200); 2 – 2 линии (n = 115); 3 –  $\geq 3$  линий (n = 31)

висимости от количества ранее полученных линий лечения выявлено не было ( $p = 0,652$  для OS,  $p = 0,690$  для FFTF). Однако ни один из 6 больных, трансплантированных вне состояния ремиссии и получивших перед принятием решения о ТКПГ 3 и более линий терапии, не пережил 5-летний рубеж, в то время как 5-летняя OS больных, получивших только 1 линию лечения, составила  $38,5 \pm 7,4 \%$ , 2 линии –  $30,4 \pm 13,6 \%$ , 5-летняя FFTF –  $28,2 \pm 6,7 \%$  и  $33,3 \pm 11,1 \%$  соответственно (рис. 5, 6).

Количество курсов ХТ, полученных до принятия решения о ТКПГ, на отдаленные результаты лечения не влияло. Пятилетняя OS больных, получивших менее 10 курсов ХТ, составила  $65,9 \pm 2,8 \%$ , от 10 до 19 –  $62,4 \pm 3,3 \%$ , 20 и более курсов –  $64,5 \pm 4,7 \%$  ( $p = 0,313$ ). FFTF для этих групп составила  $53,1 \pm 3,1 \%$ ,  $53,6 \pm 3,0 \%$  и  $47,6 \pm 4,8 \%$  соответственно.

При подгрупповом анализе в зависимости от варианта течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ (рецидив или первично-резистен-

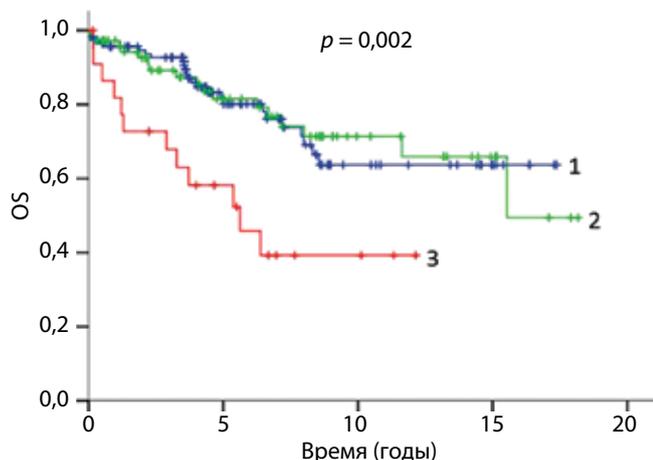


Рис. 3. OS больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 117$ ); 2 – 2 линии ( $n = 73$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 23$ )

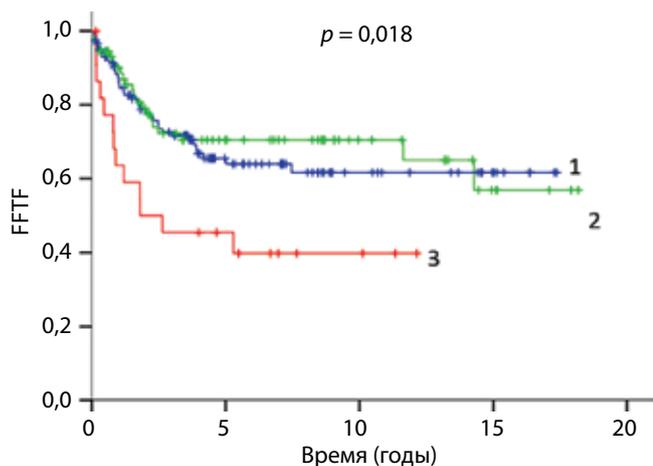


Рис. 4. FFTF больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 117$ ); 2 – 2 линии ( $n = 73$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 23$ )

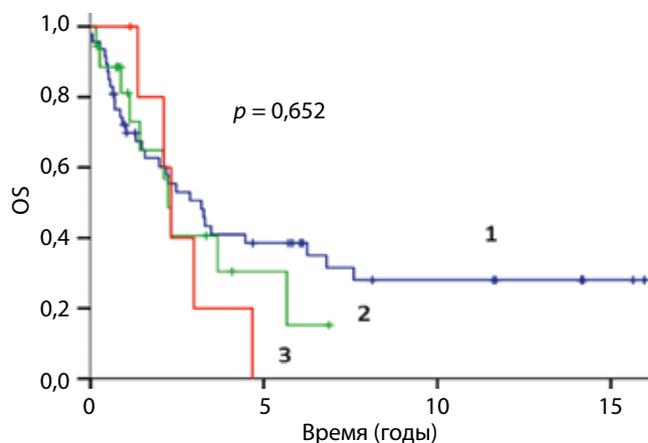


Рис. 5. OS больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 47$ ); 2 – 2 линии ( $n = 18$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 6$ )

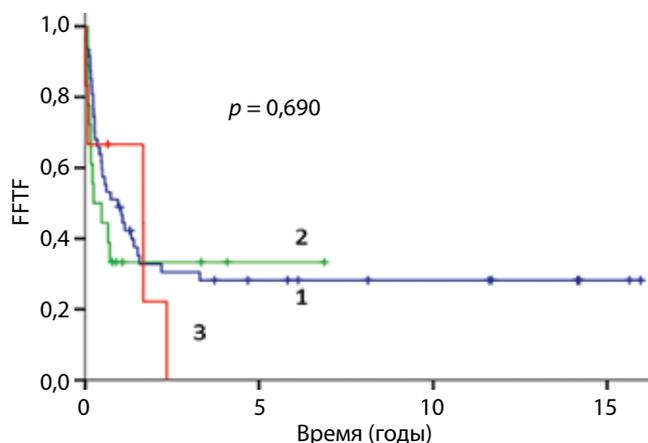


Рис. 6. FFTF больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 47$ ); 2 – 2 линии ( $n = 18$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 6$ )

тное течение), негативное влияние большого объема предшествующего лечения сохранилось.

#### Влияние предшествующей терапии на эффективность трансплантации клеток предшественников гемопоэза у больных с рецидивами лимфомы Ходжкина

Увеличение количества линий стандартной ХТ, полученных перед принятием решения о выполнении ТКПГ, ухудшало отдаленные результаты лечения больных с рецидивами ЛХ. Если принятию решения о ТКПГ предшествовали 1 или 2 линии терапии, показатели OS были сопоставимы: 5-летняя OS составила  $73,7 \pm 5,3 \%$  и  $77,5 \pm 5,3 \%$  соответственно. Если принятию решения о ТКПГ предшествовало 3 или более линий стандартной терапии, выживаемость оказалась значительно ниже –  $55,0 \pm 11,4 \%$  ( $p = 0,027$ ) (рис. 7).

В отношении FFTF отмечалась схожая тенденция, однако различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,066$ ): 5-летняя FFTF составила  $60,8 \pm 5,4 \%$ ,  $67,2 \pm 5,5 \%$  и  $43,6 \pm 10,8 \%$  для больных, получивших 1, 2 и более 2 линий лечения соответственно.

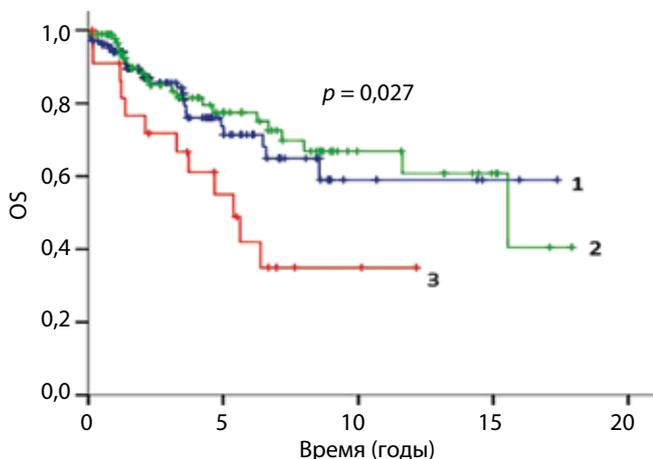


Рис. 7. OS больных с рецидивами ЛХ в зависимости от количества линий терапии, предшествовавшей ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 105); 2 – 2 линии (n = 89); 3 – ≥ 3 линий (n = 23)

При анализе с учетом факта достижения ремиссии перед ТКПГ наблюдались различия, аналогичные показанным в общей группе больных (табл. 1).

При анализе с учетом времени развития рецидива статистически значимое влияние количества линий лечения на отдаленные результаты ТКПГ было показано лишь в отношении больных с поздними/множественными рецидивами. Выживаемость больных с ранними рецидивами в зависимости от количества полученных ранее линий ХТ оценить невозможно вследствие небольшого числа больных (n = 4), получивших 3 и более линий терапии, в этой группе (табл. 2).

Количество курсов ХТ, полученных до ТКПГ, не оказало влияния ни на OS, ни на FTFF больных с рецидивами заболевания (p = 0,168 и p = 0,386 соответственно).

**Влияние факторов, ассоциированных с предшествующим лечением, на эффективность трансплантации клеток предшественников гемопоэза у больных с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина**

Ни один из анализируемых факторов (количество курсов и линий ХТ, проведенных до принятия решения о ТКПГ) не оказал статистически значимого влияния на отдаленные результаты лечения больных с первично-резистентным течением ЛХ. В числовом выражении отмечалась тенденция к ухудшению результатов лечения у больных, получивших 3 и более линий, но различия не достигли статистической значимости (табл. 3).

При лечении больных с первично-резистентным течением ЛХ терапия, предшествующая ТКПГ, практически непрерывна, в связи с чем индукционную терапию можно рассматривать как ее часть. Поэтому было проанализировано влияние на отдаленные результаты лечения общего количества курсов ХТ, включая индукционные курсы, полученных пациентами до ТКПГ. Этот показатель оказал статистически зна-

Таблица 1. Влияние количества линий ХТ, полученных до ТКПГ, на выживаемость больных с рецидивами ЛХ в зависимости от статуса болезни перед ТКПГ

Ремиссия перед ТКПГ	Получено линий ХТ	5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Достигнута	1 (n = 63)	87,2 ± 5,1	0,015	73,7 ± 6,1	0,032
	2 (n = 59)	87,4 ± 4,9		74,5 ± 6,2	
	> 2 (n = 17)	67,7 ± 11,9		50,0 ± 12,5	
Не достигнута	1 (n = 12)	37,0 ± 14,6	0,745	25,0 ± 12,6	0,985
	2 (n = 9)	20,8 ± 18,4		*	
	> 2 (n = 4)	0		0	

\* – нет возможности рассчитать.

Таблица 2. Влияние количества линий ХТ, полученных до ТКПГ, на выживаемость больных с рецидивами ЛХ в зависимости от вида рецидива

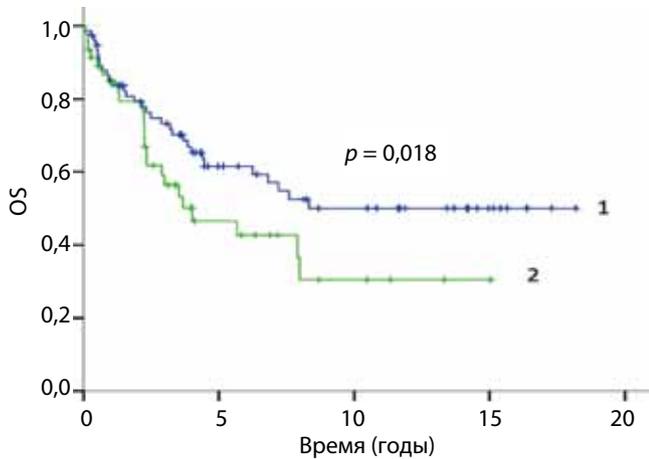
Вид рецидива	Получено линий ХТ	5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Ранний	1 (n = 71)	72,1 ± 6,4	0,803	60,1 ± 6,4	0,706
	2 (n = 30)	69,2 ± 9,9		57,6 ± 10,2	
	> 2 (n = 4)	75,0 ± 27,0		75,0 ± 21,7	
Поздний/множественные	1 (n = 34)	78,8 ± 8,7	0,002	63,5 ± 9,6	0,02
	2 (n = 59)	81,4 ± 6,4		72,1 ± 6,5	
	> 2 (n = 19)	51,3 ± 12,6		36,2 ± 11,7	

Таблица 3. Эффективность ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ в зависимости от предшествующего лечения

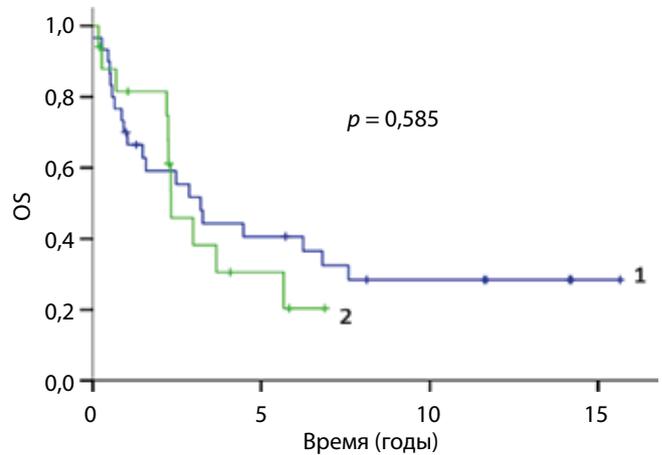
Показатель		5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Линии ХТ	1 (n = 40)	60,5 ± 5,5	0,133	42,5 ± 5,5	0,267
	2 (n = 11)	50,3 ± 11,7		39,5 ± 10,1	
	> 2 (n = 6)	25,0 ± 15,3		25,0 ± 15,7	
Циклы ХТ	< 10 (n = 108)	59,6 ± 5,3	0,257	43,7 ± 5,1	0,269
	10–19 (n = 24)	43,1 ± 11,0		35,6 ± 10,0	

чимое негативное влияние на OS. Пятилетняя OS больных, получивших менее 10 циклов ХТ, составила 61,6 ± 6,0 %, в то время как при большем количестве полученных курсов – 46,6 ± 8,3 %, p = 0,018 (рис. 8).

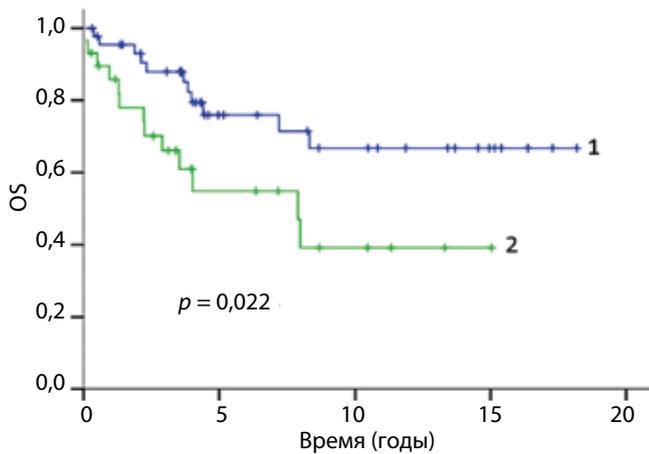
При анализе влияния этого фактора на FTFF статистически значимых различий не наблюдалось (p = 0,143), однако в количественном выражении наблюдалась тенденция, аналогичная OS: 5-летняя выживаемость больных, получивших менее 10 курсов ХТ, составила 47,1 ± 6,1 %, получивших 10 и более курсов – 38,3 ± 7,5 %.



**Рис. 8.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ в зависимости от общего количества курсов ХТ, предшествующей ТКПГ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 75$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 46$ )



**Рис. 10.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от общего количества курсов предшествующей ХТ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 30$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 17$ )



**Рис. 9.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от общего количества курсов предшествующей ХТ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 45$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 29$ )

Общее количество курсов ХТ, полученных до ТКПГ, влияло только на выживаемость больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии после проведения индукционной терапии. Пятилетняя OS этих больных, получивших до ТКПГ менее 10 курсов стандартной ХТ, составила  $76,0 \pm 7,1\%$ , получивших большее количество курсов –  $54,9 \pm 9,6\%$  ( $p = 0,022$ ). У больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, подобных различий выявлено не было – 5-летняя OS составила  $40,6 \pm 9,3\%$  и  $30,6 \pm 12,5\%$  для пациентов, которым ранее было проведено до 10 и >math>10</math> курсов ХТ, соответственно ( $p = 0,585$ ) (рис. 9, 10).

### Обсуждение

Согласно рекомендациям ведущих зарубежных институтов и клинических групп ТКПГ больным ЛХ необходимо проводить сразу же при констатации неудачи терапии первой линии – в первом рецидиве заболевания или при констатации первичной рези-

стентности (при условии чувствительности опухоли к индукционной терапии) [2–4]. Высокая эффективность ТКПГ у больных, отвечающих этим критериям, – отсутствие терапии 2-й линии в анамнезе и чувствительность к индукционной терапии – подтверждается результатами нашего исследования.

Однако выполнение этих рекомендаций в странах бывшего СССР затруднено в связи с недостаточными трансплантационными мощностями и отсутствием адекватного взаимодействия между гематологами, проводящими первичное лечение больных ЛХ, и трансплантационными центрами. Вследствие этих причин многим пациентам в качестве основного лечения рецидива или первично-резистентного течения ЛХ проводят терапию 2-й линии, и лишь в случае ее неудачи (резистентность к терапии 2-й линии или 2-й и последующие рецидивы) пациенты направляются на ТКПГ. Нередко попытки добиться ремиссии при помощи терапии 2-й линии проводятся неоднократно. У ряда больных это обусловлено объективными причинами: исходно выбранная в качестве индукционного режима терапия 2-й линии оказывается неэффективна (не удается получить ремиссию), и режим меняется на альтернативный. Среди пациентов, включенных в наше исследование, 42,2 % перед принятием решения о ТКПГ получили 2 и более линий терапии. В работе проведен анализ влияния объема предшествующей терапии на переносимость ТКПГ и ее отдаленные результаты.

При условии чувствительности опухоли к индукционной ХТ и достижения ремиссии до ТКПГ отдаленные результаты лечения больных, ранее получивших только 1 режим 2-й линии (суммарно 2 линии лечения), не отличаются от отдаленных результатов лечения пациентов, которым ТКПГ была выполнена сразу после неудачи терапии первой линии. Эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза, восстановление кроветворения после ТКПГ и ранняя

посттрансплантационная летальность также не различались у пациентов, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 или 2 линии терапии [1]. Таким образом, в случае чувствительности опухоли к индукционной терапии больные, ранее получавшие один из режимов 2-й линии, должны рассматриваться как кандидаты для выполнения ТКПГ наравне с пациентами, получившими перед принятием решения о ТКПГ только 1 линию лечения. Подтверждением этому являются и результаты рандомизированных исследований D.C. Linch et al. [5] и N. Schmitz et al. [6], послуживших поводом для использования ТКПГ при ЛХ. Отсутствие увеличения OS при значимых различиях в FFTF в обоих исследованиях свидетельствует о том, что пациенты контрольной группы, получавшие только терапию 2-й линии, в случае ее неудачи (рецидива) могли быть в последующем излечены проведением ТКПГ. При этом, исходя из одинаковых показателей OS, доля больных, чувствительных к ТКПГ и способных ее перенести, не была уменьшена предшествующей терапией 2-й линии в контрольной группе. Более того, зрелые результаты исследования N. Schmitz et al. [7] свидетельствуют о том, что части больных из контрольной группы ТКПГ вообще не понадобилась: при медиане наблюдения 7 лет FFTF в контрольной группе составила 32 %, т.е. каждый 3-й больной находился в полной неподдерживаемой ремиссии после проведения терапии 2-й линии. Среди больных с ранним рецидивом длительно сохраняли полную неподдерживаемую ремиссию после терапии 2-й линии 12 %, с поздним — 44 %.

В то же время, согласно результатам большого исследования A. Sureda et al., проведение ТКПГ после 2 и более линий терапии менее эффективно [8]. Однако это исследование носит ретроспективный характер, а его результаты вступают в противоречие с результатами рандомизированных исследований — в случае меньшей эффективности ТКПГ у больных, ранее получавших терапию 2-й линии, невозможно объяснить отсутствие различий в OS между группами стандартной терапии и ТКПГ в рандомизированных исследованиях. Кроме того, в исследовании A. Sureda et al. все больные, получившие перед ТКПГ более 1 линии лечения, были объединены в одну группу, а различия между пациентами, получившими перед ТКПГ 1 или более 1 линии лечения, были невелики (5-летняя FFTF 53 % против 43 % соответственно,  $p = 0,043$ ). В нашем исследовании больные, получившие 1, 2 и более 2 линий терапии, были проанализированы отдельно, что позволило более точно стратифицировать группы: при отсутствии различий в FFTF между больными, получившими 1 или 2 линии терапии перед ТКПГ ( $65,6 \pm 4,8$  %,  $70,5 \pm 5,8$  % соответственно), выживаемость больных, получивших больший объем лечения, отличалась существенно и составила  $45,5 \pm 10,6$  % ( $p = 0,018$ ).

Таким образом, несмотря на желательность выполнения ТКПГ после первой же неудачи лечения,

при технической невозможности сделать это у некоторых пациентов с наиболее благоприятным прогнозом она может быть относительно безопасно отложена. К таким пациентам могут быть отнесены больные с рецидивами (особенно поздними), достигшие полной ремиссии на фоне терапии 2-й линии. Необходимо отметить, что эти больные как раз рассматриваются рядом трансплантационных центров как преимущественные кандидаты для выполнения ТКПГ. Пациенты, для которых достижение длительной ремиссии (излечения) без проведения ТКПГ невозможно или маловероятно — первично-резистентное течение ЛХ, рецидивы с неполной ремиссией после терапии 2-й линии (индукционной терапии), 2-й чувствительный рецидив, — должны получать ТКПГ в приоритетном порядке.

Проведение более 2 линий лечения перед принятием решения о ТКПГ приводит к значимо худшим отдаленным результатам даже в том случае, если опухоль сохраняет химиочувствительность (удается добиться ремиссии перед проведением ТКПГ). Показано, что у больных, которым проведено 3 и более линий лечения, накопленная токсичность зачастую не позволяет получить достаточное количество клеток предшественников гемопоэза, что приводит к более длительному восстановлению кроветворения после трансплантации [1]. В связи с этим больным, у которых ТКПГ не была проведена после первой неудачи лечения по причинам, отличным от резистентности к предшествующей терапии 2-й линии, ТКПГ должна выполняться не позднее 2-го рецидива заболевания.

Отдельную проблему представляют пациенты, которым дополнительную терапию перед ТКПГ проводят вынужденно — в связи с нечувствительностью к ранее выбранному режиму терапии 2-й линии. Оправданны ли попытки более раннего проведения ТКПГ вне состояния ремиссии или, наоборот, проведения альтернативных режимов ХТ 2-й линии и последующей ТКПГ только у больных, достигших ремиссии? У небольшой когорты пациентов, получивших ТКПГ в состоянии прогрессирования/стабилизации ЛХ, удастся добиться длительной неподдерживаемой ремиссии в случае, если ТКПГ выполняется после неудачи 1–2 линий терапии. Очевидно, что это пациенты, опухоль которых оказалась нечувствительна к выбранному для индукции режиму терапии 2-й линии, но при этом сохранила химиочувствительность, достаточную для реализации эффекта ТКПГ. Однако доля таких больных слишком мала для того, чтобы оправдать выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии, — большинство пациентов имеют истинно химиорезистентную опухоль и от проведения ТКПГ не выигрывают. Использование альтернативных режимов 2-й линии позволяет провести селекцию подобных пациентов — при достижении ремиссии даже больные, получившие перед этим 3 и более линий ХТ, имеют выживаемость лучшую, чем больные, получившие ТКПГ вне состо-

яния ремиссии при меньшем объеме предшествующего лечения. Согласно данным нашего исследования, в случае, если пациент является кандидатом на выполнение ТКПГ по другим критериям (общее состояние, достаточное для ТКПГ количество гемопоэтического материала), повторение попыток реиндукции ремиссии остается оправданным и после неудачи нескольких режимов терапии 2-й линии: при достижении ремиссии перед ТКПГ показатели выживаемости были достаточно высокими даже среди пациентов, получивших 3 и более линий терапии перед ТКПГ (5-летняя OS –  $52,4 \pm 11,1$  %, FFTF –  $45,5 \pm 10,6$  %).

Наблюдаемые тенденции оказались общими для больных как с рецидивами, так и с первично-резистентным течением ЛХ. Однако в случае рецидива ЛХ увеличение объема предшествующего лечения чаще всего представлено проведением дополнительных линий терапии, а при первично-резистентном течении достаточно часто увеличивают количество однотипных курсов ХТ в надежде все же добиться ремиссии. Как показало исследование, увеличение суммарного количества курсов ХТ, полученных до ТКПГ, ухудшает ее результаты у больных с первично-резистентным течением ЛХ. Это подтверждает целесообразность рекомендаций NCCN (National Cancer Comprehensive Network) о более раннем, чем завершение всей программы лечения первой линии, принятии решения о констатации первичной резистентности на основании промежуточного рестадирования с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/компьютерной томографии. Сохранение ПЭТ-позитивности при промежуточном обследовании должно рассматриваться как повод для биопсии и начала терапии 2-й линии с последующей ТКПГ у больных с морфологически подтвержденной остаточной опухолью [9].

Спорным остается вопрос об оптимальном количестве циклов индукционной терапии и необходимости достижения максимально выраженной ремиссии перед ТКПГ. С одной стороны, у больных, имеющих перед ТКПГ минимальный опухолевый объем (полная ремиссия), по данным некоторых исследований, наблюдаются наилучшие отдаленные результаты лечения [8]. Исходя из этого, попытки достижения как можно более выраженной ремиссии перед ТКПГ за счет интенсификации или продления индукционной терапии обосновываются возможностью улучшения ее результатов. С другой, достижение выраженной ремиссии перед ТКПГ может быть лишь свидетельством большей химиочувствительности опухоли и/или меньшего ее объема на момент начала индукционной терапии, т. е. лучшие результаты ТКПГ обусловлены биологическими особенностями опухоли, а не проведением индукционной терапии. В этом случае индукционная терапия является лишь способом селекции пациентов на группы с более высоким или низким шансом успеха ТКПГ, не оказывая при этом самостоятельного влияния на отдаленные результаты лечения. В любом

случае предпочтительным подходом при недостижении желаемой выраженности ремиссии является смена режима индукционной ХТ, а не увеличение количества циклов исходного режима. Так, в исследовании С.Н. Moskowitz et al. [10] переход на альтернативный режим 2-й линии у больных, опухоль которых оставалась ПЭТ-позитивной после 2 курсов индукционной терапии, позволил добиться ПЭТ-негативной ремиссии у 52 % из них. При этом FFTF пациентов, достигших ремиссии после смены режима индукционной терапии, была одинакова с больными, достигшими ПЭТ-негативной ремиссии в результате исходно выбранного режима индукционной терапии.

Согласно данным нашего исследования, как при рецидивах, так и при первично-резистентном течении ЛХ оптимальной стратегией при отсутствии эффекта одного из режимов терапии 2-й линии целесообразным является проведение лечения альтернативным режимом и выполнение ТКПГ только пациентам, достигшим ремиссии. Проведение ТКПГ больным с прогрессированием или стабилизацией заболевания позволяет добиться полных неподдерживаемых ремиссий у некоторых из них: 5-летняя FFTF больных, не ответивших на 1 или 2 режима терапии 2-й линии и трансплантированных вне состояния ремиссии, составила  $28,2 \pm 6,7$  % и  $33,3 \pm 11,1$  % соответственно. Очевидно, что это больные, опухоль которых оказалась резистентна к конкретным режимам терапии 2-й линии, но при этом сохранила химиочувствительность, достаточную для реализации эффекта ТКПГ. Однако при таком подходе очень большое число пациентов с истинно химиорезистентной опухолью получают ТКПГ без всякой пользы. Проведение альтернативного режима терапии 2-й линии больным, не ответившим на предшествующий вариант, позволяет провести селекцию пациентов. Среди больных, опухоль которых сохранила химиочувствительность, результативность ТКПГ оказывается высока: 5-летняя FFTF больных, ответивших на 2-ю попытку терапии 2-й линии, составила  $70,5 \pm 5,8$  %, на 3-ю –  $45,5 \pm 10,6$  %. При этом неважно, на каком из режимов ХТ 2-й линии был достигнут противоопухолевый эффект, – для успеха ТКПГ важен сам факт его достижения, а шанс на излечение сохраняется и у пациентов, ранее получивших несколько линий ХТ.

Обращают на себя внимание достаточно высокие показатели выживаемости больных, включенных в наше исследование, особенно среди пациентов с неблагоприятным прогнозом – первично-резистентные больные, пациенты, получившие большой объем предшествующего лечения. Так, например, в нашем исследовании 5-летняя FFTF больных с первично-резистентным течением, получивших менее 10 курсов ХТ, составила  $47,1 \pm 6,1$  %, а получивших 10 и более курсов –  $38,3 \pm 7,5$  %. При этом в рандомизированном исследовании N. Schmitz et al. [6] даже у больных с первым ранним химиочувствительным рецидивом 3-летняя FFTF со-

ставила лишь 41 %, а в ряде исследований, посвященных эффективности ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ, FTF не превышает 20–30 % [11, 12]. Одним из возможных объяснений высоких показателей выживаемости, полученных в нашем исследовании у больных с первично-резистентным течением ЛХ, является то, что до недавнего времени выполнение обязательной морфологической верификации жизнеспособности остаточной опухоли и/или ПЭТ при констатации резистентности опухоли к ХТ (первичной резистентности или резистентности к ХТ 2-й линии) не требовалось. В связи с этим часть больных, расцененных как имеющие резистентную опухоль, могли не являться таковыми. Однако подобные высокие результаты не являются редкостью и в исследованиях, соблюдающих эти требования. Так, например, в исследовании С.Н. Moskowitz et al. [13] включались только больные, первичная резистентность ЛХ у которых была подтверждена наличием жизнеспособной опухоли при морфологическом исследовании. Однако, если в результате индукционной терапии удавалось добиться ремиссии, при медиане наблюдения 10 лет бессобытийная выживаемость этих больных составила 60 %, OS – 66 %. Даже среди больных, не ответивших и на индукционную терапию, 10-летняя FTF составила 19 %. Аналогичные данные были получены и в исследовании С. Ferme et al. [14]. Как показывает анализ исследований, посвященных ТКПГ при ЛХ, подобные результаты связаны с особенностями отбора больных на лечение – отказ в проведении ТКПГ пациентам с неудовлетворительным общим состоянием, быстрым прогрессированием заболевания, неудовлетворительным сбором клеток предшественников гемопоэза и т.д. [15]. Отчасти практика отече-

ственных гематологов, предпочитающих проведение множественных курсов терапии 2-й линии перед направлением пациентов на ТКПГ, могла сыграть роль фактора селекции: больные с наиболее агрессивными опухолями, находящиеся в плохом общем состоянии и т.д. за время подобного лечения становились не подлежащими ТКПГ и в трансплантационные центры не направлялись.

### Заключение

Пациенты, получившие 1 и 2 линии терапии перед принятием решения о ТКПГ, имеют сопоставимые результаты: 5-летняя OS –  $67 \pm 3,8$  % и  $71 \pm 5,0$  %, 5-летняя FTF –  $52,6 \pm 3,9$  % и  $61 \pm 5,0$  % соответственно. Результаты больных, получивших более 2 линий терапии, достоверно хуже (OS –  $46 \pm 9,7$  %, FTF –  $38,4 \pm 9,0$  %,  $p < 0,05$ ). Негативное влияние предшествующего лечения на эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза и восстановление кроветворения после ТКПГ также реализуется у больных, получивших более 2 линий терапии. В связи с этим, если отсрочка выполнения ТКПГ у больных, достигших ремиссии на фоне терапии 2-й линии, была вызвана организационными причинами, то для получения оптимальных результатов необходимо проведение ТКПГ не позднее 2-го рецидива заболевания. В случае недостижения ремиссии на фоне исходно выбранного режима терапии 2-й линии необходима смена режима лечения и ТКПГ только при подтверждении химиочувствительности опухоли, так как независимо от количества линий предшествующей терапии применение такого подхода приводит к лучшим результатам, чем более раннее выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальное время для проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. Онкогематол 2014;2:37–44.
2. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(5):589–97.
3. Eichenauer D.A., Engert A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22 Suppl 6: vi55–8.
4. Collins G.P., Parker A.N., Pocock C. et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2014;164(1): 39–52.
5. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993;341:1051–4.
6. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359(9323):2065–71.
7. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [abstract]. Proc ASCO 2005;23:562S.
8. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. J Clin Oncol 2001;19(5):1395–404.
9. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf).
10. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. Normalization of pre-

ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non – cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(7):1665–70.

11. Constans M., Sureda A., Terol M.J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003;14(5):745–51.

12. Chopra R., McMillan A.K., Linch D.C. et al. The place of high dose BEAM therapy

and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single center 8-year study of 155 patients. *Blood* 1993;81(5):1137–45.

13. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124(5):645–52.

14. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose

chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):467–75.

15. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96(4):1280–6.

## Роль биоаналогов в профилактике нейтропении у онкологических больных

В. В. Птушкин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин [vadimvadim@inbox.ru](mailto:vadimvadim@inbox.ru)

Снижение содержания нейтрофилов в периферической крови после интенсивной химиотерапии (ХТ) резко повышает риск присоединения инфекции. Как следствие, существенно возрастают затраты на лечение и снижается качество жизни пациентов. Коррекция нейтропении возможна благодаря применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) — человеческого белка, производимого по рекомбинантной технологии и способного поддерживать выживание и пролиферацию стволовых кроветворных клеток. Фармакоэкономические исследования показали, что Г-КСФ снижает показатели повторной госпитализации, уменьшает необходимость назначения антибиотиков, что позволяет выиграть в затратах на лечение. Также установлено, что применение Г-КСФ позволяет снизить раннюю и инфекционную летальность после ХТ, обеспечивая предпосылки prolongation жизни, особенно для пожилых (старше 65 лет) и ослабленных пациентов. Препарат включен в рекомендации всех международных организаций. Однако применение препарата в России ограничено в связи с его высокой стоимостью.

Одним из направлений политики сокращения стоимости белковых препаратов и повышения их доступности является создание биоаналогов белковых препаратов, уже доказавших свою эффективность. В то же время биоаналоги, как и оригинальные белковые молекулы, являются продуктами производства живых клеток, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности. Для того чтобы исключить риск недостаточной эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, в Европейском Союзе разработаны регламенты по методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям, а также требования по фармаконадзору. Зарегистрированные в странах ЕЭС биоаналоги Г-КСФ прошли сначала исследования на здоровых добровольцах, а затем контролируемые клинические исследования в сравнении с референтным препаратом. Один из таких биоаналогов Г-КСФ (Зарсио®) в контролируемом клиническом исследовании у 170 пациенток, страдающих раком молочной железы и получающих интенсивную ХТ доцетакселом и доксорубицином, показал высокую эффективность. Всего в исследовании было зафиксировано лишь 6 % случаев развития фебрильной нейтропении (ФН) — все в течение первого цикла ХТ. Госпитализация по причине ФН потребовалась 3,5 % больных, и ни одна из этих пациенток не потребовала перевода в отделение интенсивной терапии. Антибиотики внутривенно получали лишь 5,3 % из пациенток с ФН. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получавших Зарсио®, составила 1,8 дня в цикле I по сравнению с 7 днями в контроле без поддержки факторами роста. Ожидаемые побочные действия (костно-мышечная боль, лейкоцитоз, тромбоцитопения и головные боли) встретились с равной частотой при назначении препаратов Зарсио® или Нейпоген®. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было, равно как и смертельных исходов в ходе всех исследований.

С 2009 г. препарат успешно используется у онкологических и гематологических больных, что позволило в рамках расширенного фармаконадзора провести ретроспективный анализ эффективности профилактики нейтропении после перехода от референтного филграстима (Г-КСФ) — Нейпоген®, на биоаналог Г-КСФ Зарсио® в широкой онкологической практике, показавший сопоставимые результаты при меньшей стоимости лечения.

**Ключевые слова:** химиотерапия, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, биоаналог, Зарсио®

### Role of biosimilars in neutropenia prevention in cancer patients

V. V. Ptushkin

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow

Decreasing the neutrophils count in peripheral blood after intensive chemotherapy (CT) dramatically increases the risk of infectious complications. As a consequence, treatment costs significantly increased and patients quality of life reduced. Correction of neutropenia is possible with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) — a human protein produced by recombinant technology and is able to support the survival and proliferation of hematopoietic stem cells. Pharmacoeconomic studies have shown that G-CSF reduces the frequency of hospitalization and antibiotics using, which can reduce the treatment cost. The use of G-CSF allows to reduce early and infection mortality after chemotherapy, providing background to prolonging life especially for the elderly (over 65 years) and debilitated patients. The drug is included in all international recommendations. However, its use in Russia is limited due to high cost.

Part of the policy aimed to reducing protein drugs cost and increase their availability is the creation of biosimilars protein drugs with proven effective. At the same time biosimilars as the original protein molecules are living cells products, causing serious difficulties in achieving their identity. To eliminate the risk of reducing the effectiveness or increase the toxicity, the European Union established regulations for the determination the bioproducts quality, a detailed description of the requirements for pre-clinical and clinical research, as well as the requirements for pharmacovigilance. Registered in the EEC countries G-CSF biosimilars have been first studied in healthy volunteers, and then in controlled clinical trials in comparison with the reference drug. High efficacy of one such G-CSF biosimilars (Zarsio®) was shown in controlled clinical trials of 170 patients with breast cancer receiving intensive chemotherapy with Docetaxel and Doxorubicin. Total in the study only 6 % cases of febrile neutropenia (FN) was registered — all within the first chemotherapy cycle. Hospitalization due to FN was required in

3.5 % of patients, and none of these patients did require therapy in the Intensive Care Unit (ICU). Intravenous antibiotics received only 5.3 % of patients with FN. The average duration of severe neutropenia in first cycle in patients treated Zarsio® was 1.8 days compared with 7 days in the control group without the growth factors support. Expected side effects (musculoskeletal pain, leukocytosis, thrombocytopenia, and headache) were of equal frequency in Zarsio® and Neypogen® groups. Serious adverse events were not observed, as well as deaths in all studies. Since 2009, the drug has been successfully used in oncology and hematology patients, which allowed within the expanded pharmacovigilance conduct a retrospective analysis of the effectiveness of neutropenia prevention after the change from the reference preparation filgrastim (G-CSF) – Neypogen® on G-CSF biosimilars Zarsio® in general oncology practice which showed comparable results at a lower treatment cost.

**Key words:** chemotherapy, neutropenia, granulocyte colony stimulating factor, biosimilars, Zarsio®

Онкологические заболевания продолжают сохранять одну из ведущих позиций среди основных причин смертности населения во всем мире. Данные Американского общества онкологов свидетельствуют о том, что в 2002 г. от рака погибли 6,7 млн человек, а к 2020 г. данный показатель составит уже более 10 млн. Это обусловлено увеличением числа случаев онкологических заболеваний за счет роста численности населения земли и его старения [1]. Все это накладывает дополнительную ответственность на специалистов, занимающихся противоопухолевым лечением. В настоящее время в арсенале онкологов одним из наиболее используемых методов противоопухолевого воздействия, наряду с хирургией и лучевой терапией, является химиотерапия (ХТ). В последние годы она стремительно развивается и совершенствуется. Этот прогресс ХТ осуществляется, в том числе, за счет применения новых таргетных препаратов, а также снижения токсичности, т. е. повреждающего действия цитостатиков на нормальные ткани и физиологические функции организма.

Один из наиболее распространенных видов токсичности цитостатиков – повреждение костного мозга – приводит к более или менее длительному снижению числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Самым опасным при этом является развитие нейтропении, так как нейтрофилы представляют собой один из главных компонентов естественной защиты организма против инфекции. Глубина и длительность нейтропении, развивающейся после ХТ, в значительной степени определяет количество жизнеопасных инфекционных осложнений [2]. Чем выше дозы цитостатиков, тем выше риск осложнений. Как следствие, врачи-химиотерапевты склонны снижать дозы препаратов, чтобы избежать побочных действий лечения. В нескольких исследованиях в США и в Австралии было показано, что к подобной практике (занижение расчетной дозы химиопрепаратов) прибегает большая часть онкологов [3, 4]. По различным данным, до 73 % больных с неходжкинскими лимфомами получали отсрочку очередного введения цитостатиков на 7 и более дней в связи с нейтропенией. В еще большей степени эти факты характерны для лечения пожилых пациентов. В ретроспективном анализе 577 больных с неходжкинскими лимфомами было показано, что со статистически значимо меньшей возможностью получить все 6 запланированных курсов ХТ ассоциируется

возраст старше 65 лет (35 % против 22 %;  $p > 0,05$ ) [5]. Аргументируется это чаще соображениями о сниженном кроветворном резерве костного мозга и сопутствующих заболеваниях. Также нередко врачи снижают дозы у больных с избыточной массой тела, что свидетельствует о незнании фармакокинетики цитостатиков и расчете площади поверхности тела на идеальную, а не на реальную массу тела. Как следствие, значительная доля пациентов с неоплазиями не получает запланированную по дозоинтенсивности ХТ. В редакционном комментарии в 2008 г. один из экспертов Американского общества клинических онкологов Г. Лиман ставит вопрос о глобальной «недолеченности» онкологических больных, получающих ХТ [6]. С другой стороны, можно понять и онкологов – осложнения цитостатической терапии, особенно инфекции, порой несут самые тяжелые последствия для пациентов, вплоть до их гибели. По мнению ряда исследователей, инфекционные или инфекционно-геморрагические осложнения являются второй ведущей причиной смерти пациентов с опухолевыми заболеваниями [7].

Одной из самых значимых предпосылок развития инфекционных осложнений у онкологических больных является нейтропения, развивающаяся чаще всего вследствие ХТ и/или облучения. Глубина и длительность нейтропении в значительной степени определяет количество инфекционных осложнений и их тяжесть. В недавно проведенном исследовании у больных раком молочной железы, получавших ХТ доцетакселом и доксорубицином, было показано, что сохранение глубокой нейтропении в течение 5 дней приводит к развитию инфекции у каждого 2-го больного. Инфекция в условиях нейтропении (фебрильная нейтропения (ФН)) часто протекает быстро и агрессивно, что определяет необходимость в раннем назначении системной антибиотикотерапии у лихорадящих больных. При возникновении ФН больной должен быть госпитализирован (если он получал ХТ амбулаторно) и получить антибиотики. Развитие инфекции повышает риск смерти, значительно увеличивает затраты на лечение и снижает качество жизни пациентов. За последние годы при сокращении сроков госпитализации в связи с ФН в среднем с 12,1 до 10,8 дня госпитальные затраты на ее лечение возросли для США с 1429 до 1828 долларов в сутки, увеличившись суммарно с 18 869 до 21 118 долларов [8]. Нейтропения сама по себе даже без со-

путствующей инфекции значимо ухудшает качество жизни пациентов. Страх перед возможной инфекцией и риском снижения эффективности противоопухолевой терапии беспокоит большинство больных. Исследования, проведенные с помощью опросника FACT-N, показали значимое снижение качества жизни в момент максимального падения содержания нейтрофилов крови.

Долгое время борьба с миелодепрессией и нейтропенией после назначения цитостатиков носила симптоматический характер и включала назначение антибиотиков с профилактической или лечебной целью, а также трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной массы соответственно при тромбоцитопении и анемизации. Профилактическое применение антибиотиков было далеко не всегда эффективным, существенно увеличивая стоимость и токсичность лечения, а также повышая резистентность патогенов [9]. После открытия и получения в рекомбинантной форме гемоцитокинов — специфических стимуляторов определенных ростков кроветворения, преодоление миелодепрессии приобрело более целенаправленный характер. Гемоцитокины имеют полипептидную природу, они содержатся в плазме или передаются при непосредственном контакте клеток друг с другом. В настоящее время охарактеризовано несколько десятков полипептидов, способных более или менее специфично влиять на процессы кроветворения. Одними из первых открытых гемоцитокинов были гранулоцитарный (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ). Они способны стимулировать пролиферацию предшественников нейтрофилов и макрофагов, ускоряя восстановление содержания этих клеток после ХТ. Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на назначение Г-КСФ, при исследовании функции фагоцитоза и продукции перекисных соединений не уступают или даже превосходят нормальные нейтрофилы [10].

Широкое клиническое применение гемоцитокинов стало возможным после их получения в рекомбинантной форме. Методика получения рекомбинантного белка предполагает введение кодирующего его гена в геном чужеродных клеток, выращиваемых в культуре. Клетки (бактериальные, грибковые или клетки млекопитающих) начинают синтезировать продукт внедренного гена (например, Г-КСФ или интерлейкин 3), и таким образом этот цитокин можно получить в значительных количествах. Первыми гемоцитокинами, полученными в рекомбинантной форме в начале 1980-х годов, как уже говорилось выше, были ГМ-КСФ и Г-КСФ. Несколько контролируемых исследований, в том числе охватывающих наибольшее число пациентов (американское и европейское), проведенных с использованием Г-КСФ (филграстим) у пациентов с мелкоклеточным раком легкого после интенсивной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и этопозидом, показали достоверное (с 57 до 28 %;  $p < 0,001$ ) снижение частоты ФН на первом курсе. Защитное действие Г-КСФ сохранялось на всех последующих

курсах ХТ и позволило суммарно в 2,8 раза (американское исследование) и в 2,1 раза (европейское исследование) уменьшить число больных с ФН по сравнению с контрольной группой [11, 12]. Необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии в группе пациентов, получавших Г-КСФ, также снизилась почти в 2 раза.

Эти работы послужили основанием для включения миелоцитокинов в стандарты профилактики осложнений ХТ практически всех крупных международных организаций, занимающихся лечением рака (ASCO, EORTC, MASCC). В то же время производство и контроль качества рекомбинантных белков — это очень затратный процесс, что делает подобные биологические продукты дорогими. В настоящее время по приблизительным оценкам доля биопрепаратов в лекарственном бюджете современных онкологических центров составляет до 70 %. Это приводит к его существенному обременению, и, как следствие, не все больные, вырывающиеся от назначения биопрепаратов, получают их в полном объеме. Особенно остро эта проблема стоит в развивающихся странах в связи с ограниченностью средств на лекарственное обеспечение. В то же время первое поколение биофармацевтических препаратов, являющихся копиями человеческих эндогенных белков, таких как эритропоэтин, Г-КСФ, инсулин, гормон роста, которые были разработаны с использованием рекомбинантной ДНК технологии (рДНК), исчерпало сроки патентной защиты. Это открыло рынок для воспроизведенных версий этих продуктов, так называемых биоаналогов, во всем мире. Создание копий оригинальных биологических препаратов позволяет рассчитывать на существенное снижение их стоимости за счет сокращения затрат на разработку и проверку клинической эффективности. Однако в отличие от традиционных лекарственных малых молекул, включающих от 20 до 100 атомов и легко воспроизводимых на современном химическом производстве, биопрепараты существенно больше и сложнее. Их получение значительно отличается от производства малых лекарственных молекул. Малые молекулы синтезируются с использованием химических реакций. Биопрепараты, как правило, производят искусственно измененные клетки. Малые молекулы легко охарактеризовать, очистить и проверить с помощью обычных лабораторных тестов. Биопрепараты, особенно большие, производятся в составе смесей молекул, которые отличаются очень незначительно, что затрудняет их выделение, очистку и контроль качества [13]. Отсюда следует, что свойства биопрепаратов часто напрямую зависят от характера производственного процесса, который может длиться очень долго (до года) и зависеть от небольших изменений условий в реакторе. Кроме того, белки имеют уникальную третичную структуру, которая влияет на их работу в организме, и молекулы, полностью идентичные химически, могут иметь различные биологические эффекты. В связи с вышеизло-

женным во многих странах, включая страны ЕЭС и США, требования к разработке и лицензированию биоаналогов значительно серьезнее, чем к генерическим препаратам малых молекул. В последнем случае, как правило, достаточно физико-химической идентичности и сходности фармакокинетического профиля (биоэквивалентности).

С другой стороны, выполнение современных требований контроля качества, включающего проведение клинических испытаний и последующего наблюдения для выявления редких осложнений, позволяет получить менее дорогой, но соответствующий высоким требованиям безопасности и эффективности биопрепарат, позволяющий увеличить число больных, получающих эффективное противоопухолевое лечение. Примером подобной практики может служить Г-КСФ. Частота применения этого препарата во многом определяется экономическими параметрами. В начале 2000-х годов не отмечалось увеличения его потребления на рынках ЕЭС, несмотря на некоторое увеличение числа проводимых курсов ХТ. Популяционное исследование показало, что около четверти пациентов, имеющих в соответствии с рекомендациями EORTC показания для назначения Г-КСФ (риск ФН более 20 % или 10–20 % при наличии факторов риска), его не получали [14]. Во многом этот факт обуславливался высокой стоимостью данного рекомбинантного препарата. К этому времени в соответствии с регуляторными правилами по регистрации биопрепаратов на рынок вышли биоаналоги филграстима. Все эти новые препараты — Зарсио®, Тевагратим® и Рациограстим® — перед получением разрешения на клиническое использование должны были пройти преclinical, а затем клинический этапы оценки.

Конкретные результаты можно проиллюстрировать на примере биоаналога Г-КСФ Зарсио®. После успешных преclinical испытаний препарат показал высокую эффективность и безопасность в исследованиях у людей. В I фазе клинических испытаний в 4 перекрестных исследованиях эффективности и токсичности препарата Зарсио® по сравнению с оригинальным филграстимом (Нейпоген®) было включено 146 здоровых добровольцев (81 мужчина и 65 женщин) [15]. Полученные результаты показали, что и кривые увеличения содержания нейтрофилов крови, и концентрации CD34<sup>+</sup>-клеток после подкожных и внутривенных однократных и многократных введений биоаналога и референтного продукта были сопоставимы. Не было также отмечено значимых различий в выраженности, тяжести и спектре побочных действий между препаратами Зарсио® и Нейпоген®. Последующее применение препарата в контролируемом клиническом исследовании [15] у 170 пациенток, страдающих раком молочной железы, также показало высокую эффективность. ХТ включала 4 цикла доксорубицина 60 мг/м<sup>2</sup> и доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Препарат вводился со 2-го дня после окончания ХТ подкож-

но ежедневно до 14-го дня или до достижения содержания нейтрофилов крови  $10 \times 10^9$ /л. Средний период назначения Зарсио® составил 31 день (диапазон — 6–48 дней). Ежедневная доза была 300 µg (30 MIU) или 480 µg (48 MIU) в зависимости от того, была ли масса больного менее 60 кг или она составляла 60 кг или более. Средняя доза препарата составила, таким образом,  $6,1 \pm 0,9$  мкг/кг массы тела в день, с колебаниями в диапазоне 3,7–8,4 мкг/кг. Учитывая колебания доз, был проведен дополнительный анализ эффективности препарата Зарсио® в зависимости от массы тела пациента. Общая частота нейтропении III или IV степени ( $ANC < 1,0 \times 10^9$ /л) при стратификации по массе тела и реально полученной дозе не менялась ( $p = 0,66$ ). Всего в исследовании было зафиксировано 10 (6 %) случаев развития ФН (95 % доверительный интервал — от 2,9 до 10,6) — все в течение первого цикла ХТ [15]. Во время последующих циклов случаев ФН не наблюдалось. Госпитализация по причине ФН потребовалась 6 (3,5 %) больным, длительность ее составила  $12 \pm 8,1$  дня. Ни одна из этих пациенток не потребовала перевода в отделение интенсивной терапии. Антибиотики внутривенно получали лишь 9 (5,3 %) из лихорадивших пациентов, и только 1 (0,6 %) больному потребовалось переливание крови в связи с анемией. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получавших Зарсио®, составила 1,8 дня в цикле 1 по сравнению с 7 днями в контроле без поддержки факторами роста [15]. Продолжительность тяжелой нейтропении в данном исследовании была сопоставима с данными, полученными в исследованиях с препаратом Нейпоген® [16, 17]. В то же время частота тяжелой нейтропении на протяжении нескольких циклов ХТ с Зарсио® была несколько ниже по сравнению с опубликованными данными для референтного продукта (47 % в цикле 1 для Зарсио® по сравнению с 79 % и 83 % для препарата Нейпоген®). Это можно объяснить различиями в исходных факторах риска нейтропении включенных пациентов. Так, в исследовании с Зарсио® были включены женщины, не получавшие ранее ХТ и не имевшие исходного цитостатического повреждения костного мозга, в отличие от исследования сравнения, где около 20 % пациентов ранее уже получали ХТ [17].

Ожидаемые побочные действия в исследовании у здоровых добровольцев (костно-мышечная боль, лейкоцитоз, тромбоцитопения и головные боли) встретились с равной частотой [15] при назначении препаратов Зарсио® или Нейпоген®. Все эти осложнения в основном были легкими (89 %) или умеренными (11 %) по степени тяжести. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было, равно как и смертей в ходе всех исследований. Кроме того, анализ ожидаемых побочных действий, связанных с применением Г-КСФ, не показал различий в частоте их возникновения в зависимости от реальной полученной дозы при высокой или низкой массе тела пациента. Результаты лабора-

торных исследований, мониторингирование жизненно важных функций и физическое обследование подтвердили отсутствие заметных изменений в состоянии добровольцев или пациентов. В период проведения клинических исследований с применением препарата Зарсио® для выявления образования антител к препарату методом радиоиммунопреципитации были протестированы в общей сложности 1060 проб сыворотки в период начального скрининга и 29 тестовых проб для подтверждающего анализа [15]. Среди них 3 пробы дали положительный результат на антитела. Эти 3 образца принадлежали здоровым добровольцам в исследовании EP06-102 и были взяты до лечения. Увеличения уровня антител к Г-КСФ в процессе назначения Зарсио® не было отмечено. Не было обнаружено образования нейтрализующих антител в этих образцах сыворотки с помощью NAB-анализа. В заключение следует сказать, что ни у одного из участвующих в исследовании не было отмечено образования связывающих Rhg-CSF антител. Данные этих исследований позволили Европейскому медицинскому агентству разрешить применение биоаналога Г-КСФ Зарсио® для лечения пациентов в странах Евросоюза по всем показаниям, зарегистрированным для референтного препарата Нейпоген®.

С 2009 г. препарат успешно используется у онкологических и гематологических больных, что позволило в рамках расширенного фармаконадзора провести ретроспективный анализ эффективности профилактики нейтропении после перехода от референтного филграстима (Г-КСФ) Нейпоген® на биоаналог Г-КСФ (Зарсио®/Филграстим Нехал®) в широкой онкологической практике [18]. В общей сложности были оценены результаты лечения 1153 пациентов, из которых 83,5 % имели солидные опухоли различной локализации, наиболее частая – рак молочной железы. Половина больных (47,1 %) имели риск ФН более 20 %, а 47,4 % пациентов имели риск 10–20 % при наличии дополнительных негативных прогностических факторов. Оставшиеся больные получали Зарсио® «по требованию» в связи с развившейся глубокой нейтропенией. Эффективность оценивалась по данным 3 циклов ХТ. Средняя продолжительность применения Зарсио® при первичной профилактике составила 4,67 дня и при вторичной профилактике ФН – 3,52 дня. Частота ФН при первичной профилактике составила 3,1 %, а при вторичной профилактике или при назначении «по требованию», когда несмотря на отсутствие предпосылок развивалась глубокая нейтропения, случаев инфекции не отмечено.

Сравнение результатов применения Зарсио® с оригинальным филграстином показало, что снижение дозы цитостатиков потребовалось 6,5 % больных против 8 % в группе референтного препарата. Отмена ХТ вследствие глубокой неконтролируемой нейтропении потребовалась 2,5 % больных в группе Зарсио® и 8 % больных в группе оригинального филграстима. При ана-

лизе клинических результатов применения Зарсио® более 90 % специалистов оценили его эффективность как «хорошую» и «очень хорошую», притом что 97 % пациентов, принимавших препарат дома самостоятельно, отмечали удобство использования данной лекарственной формы филграстима благодаря наличию предварительно заполненных шприцев и устройства защиты иглы при проведении инъекций.

В соответствии с европейским законодательством проведение исследований по всем клиническим показаниям для биоаналогов не является обязательным. При подтверждении идентичности молекулы и равной клинической эффективности и переносимости при лечении по одному из выбранных показаний право применения по остальным показаниям препарат получает автоматически. В то же время в некоторых случаях эта практика вызывает беспокойство специалистов. В частности, применение филграстима для стимуляции стволовых клеток периферической крови у здоровых доноров. Председатель Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) Дитгер Нидервайзер в 2010 г. высказался о целесообразности дополнительного исследования биоаналогов Г-КСФ по этому показанию. Несмотря на то что это мнение не привело к изменению законодательства, некоторые компании сочли необходимым дополнительно проверить свою продукцию по этому показанию. Так, сопоставимость результатов мобилизации донорских стволовых кроветворных клеток периферической крови при использовании Зарсио® и референтного препарата была оценена в группе из 40 здоровых доноров [19]. Характеристики доноров и реципиентов (возраст, пол, масса тела) в обеих группах были сопоставимыми. Оба препарата назначались при равном исходном содержании лейкоцитов донора (6,13 против  $6,24 \times 10^9$ /л). К 5-му дню назначения эта цифра составила 46,9 против  $45,3 \times 10^9$ /л соответственно для Зарсио® и референтного филграстима. Среднее содержание CD34<sup>+</sup>-клеток на 5-й день было 92/мкл (Зарсио®) и 88/мкл в группе сравнения ( $p = 0,713$ ). Среднее число полученных при сепарации CD34<sup>+</sup>-клеток на килограмм массы тела составило  $9,7 \times 10^6$  и  $8,0 \times 10^6$  в группах Зарсио® и оригинального препарата соответственно ( $p = 0,437$ ). Частота возникновения и интенсивность костной боли была равной в обеих группах. Большинство реципиентов стволовых клеток в обеих группах имели острый лейкоз, множественную миелому, лимфомы или синдром врожденного иммунодефицита. Около половины из них получили немиелоаблативный режим кондиционирования. Медиана времени до восстановления нейтрофилов ( $> 500$ /мкл) (16,5 (диапазон – 11–44) против 15,0 (диапазон – 9–23) дней;  $p = 0,078$ ) и тромбоцитов ( $> 20000$ /мкл) (12,5 (диапазон – 8–28) против 12,5 (диапазон – 3–38) дня;  $p = 0,990$ ) была одинаковой для групп Зарсио® и референтного препарата. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) имела место у 27 %

больных в группе Зарсио® и у 38 % больных в группе оригинального филграстима, в то время как хроническая РТПХ была зафиксирована в 15 % и 19 % случаев соответственно [19].

Основным движущим посылом при разработке и применении биоаналогов является снижение стоимости лечения. За 5 лет применения биоаналогов филграстима в странах ЕЭС накопился значительный опыт, показавший, что переход с оригинальных препаратов на биоаналоги позволяет существенно сократить бюджет при сохранении высокого стандарта оказания медицинской помощи. В одном из недавних исследований в 5 странах Европы: Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании был проведен анализ стоимости профилактики нейтропении тремя препаратами Г-КСФ (филграстим). В анализ были включены оригинальный препарат Нейпоген®, препарат биоаналог филграстима Зарсио® и филграстим пролонгированного действия Неуластим®. Авторы не включили в анализ стоимости расходы, связанные с введением препаратов, или любые другие расходы, связанные с лечением ФН, так как была взята за основу гипотеза о равной эффективности и безопасности этих препаратов [15]. В работе

сравнивалась фиксированная стоимость одного введения препарата Неуластим® (6 мг) с суммарной стоимостью лечения препаратами Нейпоген® и Зарсио® (300 мг в день) при назначении от 1 до 14 дней, чтобы определить, какой продукт обеспечивает наибольшую экономию.

Средняя стоимость каждого из препаратов определялась по цене приобретения или страхового возврата стоимости в каждой из 5 стран в соответствии с относительной численностью населения. Расчетная цена для одного введения препарата Нейпоген® составила 128,16 евро, для препарата Неуластим® – 1414,96 евро и для препарата Зарсио® – 95,46 евро (ниже на четверть). Исследование показало, что совокупная стоимость лечения препаратом Нейпоген® составила 1794,30 евро (для полного 14-дневного курса). Этот показатель для Зарсио® составил 1336,46, обеспечив экономию от 32,70 евро (в течение 1 дня) до 457,84 евро (для 14-дневного режима). Этот показатель также ниже, чем стоимость лечения препаратом Неуластим® (1414,96 евро). Выводом авторов явилось то, что Зарсио® обеспечивает лучшее соотношение цена/качество для профилактики и лечения ФН [20].

## ЛИТЕРАТУРА

1. [http://www.usatoday.com/news/health/2008-12-09-cancer\\_N.htm](http://www.usatoday.com/news/health/2008-12-09-cancer_N.htm).
2. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
3. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(suppl 1):S11–S14.
4. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and Predictors of Low Dose-Intensity in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: A Nationwide Study of Community Practices. *J Clin Oncol* 2003;21:4524–31.
5. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S. et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalization for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial chop chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001;2:47–56.
6. Lyman G. Commentary Undertreatment of Cancer Patients With Chemotherapy Is a Global Concern. *J Oncol Pract* 2008;4(3):114–5.
7. Sculier J.P., Weerts D., Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:55–60.
8. Kuderer N.M., Cosler L., Crawford J. et al. Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients (abstr. 998). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:250a.
9. Lo N., Cullen M. Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider. *Hematol Oncol* 2006;24(3):120–5.
10. McColl S.R., Paquin R., Ménard C, Beaulieu A.D. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1992;176(2):593–8.
11. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325(3):164–70.
12. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319–24.
13. Crommelin D.J., Bermejo T., Bissig M. et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharm. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;1:11–7.
14. Aapro M., Ludwig H., Gascón P. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim: description of patients, treatment patterns and outcomes in the monitor-G-CSF study. *Support Care Cancer* 2014;22(Suppl 1):S221.
15. Gascon P., Fuhr U., Sörgel F. et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21:1419–29.
16. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29–35.
17. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727–31.
18. Tesch H., Abenhardt W., Dietz L. et al. Non-interventional study HEXAFIL: G-CSF use in accordance to guidelines? 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH 2012) Congress, December 8–11, Atlanta, GA, USA.
19. Lefrère F., Ribeil J.A., Turner M. et al. Biosimilar compared with originator filgrastim for related-donor allogeneic stem cell mobilisation: a prospective-historical control study. Presented at the 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), New Orleans, LA, USA, December 7–10, 2013.
20. Aapro M., Cornes P., Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:171.

## Безопасность и эффективность длительной терапии ромиплостимом при хронической иммунной тромбоцитопении\*

Д.Дж. Кутер<sup>1</sup>, Дж.Б. Бассел<sup>2</sup>, Э. Ньюленд<sup>3</sup>, Р.И. Баркур<sup>4</sup>, Р.М. Лайонс<sup>5</sup>,  
Дж. Вассер<sup>6</sup>, Ж.-Ф. Виллард<sup>7</sup>, Г. Масик<sup>8</sup>, М. Руммель<sup>9</sup>, К. Ни<sup>10</sup>, С. Жун<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Многопрофильная больница штата Массачусетс, Бостон, Массачусетс, США;

<sup>2</sup>секция гематологии, кафедры детских и внутренних болезней, Медицинский колледж имени Уайля Корнельского университета, Нью-Йорк, США;

<sup>3</sup>гематологическое отделение, Королевская больница Лондона, Уайтчепел, Лондон, Великобритания;

<sup>4</sup>Центр по лечению тромбозов и гемофилии, Королевская больница Перта, Университет имени Мердока, Перт, Западная Австралия, Австралия;

<sup>5</sup>Онкологический центр Южного Техаса, Сан-Антонио, Техас, США;

<sup>6</sup>секция онкологии и гематологии, кафедра внутренних болезней, Медицинская школа Университета штата Коннектикут, Фармингтон, Коннектикут, США;

<sup>7</sup>Университет имени Виктора Сегалена, Бордо, и больница От-Левек, Бордо, Пессак, Франция;

<sup>8</sup>Университет штата Вирджиния, Шарлоттесвилл, Вирджиния, США;

<sup>9</sup>Клиника университета имени Юстуса Либига, Гиссен, Германия;

<sup>10</sup>Компания Amgen Inc., Таузенд-Оакс, Калифорния, США

**Контакты:** Д.Дж. Кутер [kuter.david@MGH.harvard.edu](mailto:kuter.david@MGH.harvard.edu)

Ромиплостим представляет собой эффективное, безопасное и хорошо переносимое при длительной терапии в течение 6–12 мес средство, что было показано в исследованиях III фазы у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП). В данном сообщении приводятся результаты еженедельного введения ромиплостима на протяжении до 5 лет 292 взрослым больным ИТП в рамках длительного открытого исследования с одной группой. Производилась оценка нежелательных явлений (НЯ) (в том числе кровотечений, тромбозов, злокачественных новообразований и концентрации ретикулина/миелофиброза), повышения количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  и доли пациентов, потребовавших назначения резервной терапии. Связанные с проводившейся терапией серьезные НЯ встречались нечасто, и их частота не увеличивалась на фоне длительной терапии. Новых классов НЯ не было зафиксировано. Тромбозы отмечались у 6,5 % пациентов и не ассоциировались с повышением количества тромбоцитов. На фоне терапии ромиплостимом в стабильной дозе (в среднем — 5,8 мкг/кг; обычно препарат вводился самостоятельно пациентами на дому) в течение всего исследования поддерживалась медиана количества тромбоцитов  $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ . Данное повышение количества тромбоцитов минимум однократно было достигнуто у 95 % пациентов; при этом соответствующее количество тромбоцитов поддерживалось у всех пациентов в течение 92 % (медиана) визитов в момент исследования. Частота геморрагических эпизодов была низкой, также нечасто требовалось использование средств резервной терапии. В заключение следует отметить, что данное исследование показало безопасность и хорошую переносимость ромиплостима при объеме его потребления 614 пациенто-лет по поводу ИТП, а также сохранение его эффективности на фоне непрерывного использования препарата в стабильной дозе на протяжении до 5 лет.

**Ключевые слова:** тромбопоэз, стимулятор тромбопоэза, агонист рецепторов тромбопоэтина, тромбоциты, аутоиммунное заболевание

### Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy

D.J. Kuter<sup>1</sup>, J.B. Busse<sup>2</sup>, A. Newland<sup>3</sup>, R.I. Baker<sup>4</sup>, R.M. Lyons<sup>5</sup>, J. Wasser<sup>6</sup>,  
J.-F. Viillard<sup>7</sup>, G. Macik<sup>8</sup>, M. Rummel<sup>9</sup>, K. Nie<sup>10</sup>, S. Jun<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, MA;

<sup>2</sup>Division of Hematology, Departments of Pediatrics and Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA;

<sup>3</sup>Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK;

<sup>4</sup>Centre for Thrombosis and Haemophilia, Royal Perth Hospital, Murdoch University, Perth, WA, Australia;

<sup>5</sup>Cancer Care Centers South Texas/US Oncology, San Antonio, TX;

<sup>6</sup>Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, USA;

<sup>7</sup>Université Victor Segalen Bordeaux 2, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France;

<sup>8</sup>University of Virginia, Charlottesville, VA, USA;

<sup>9</sup>Klinikum der Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany;

<sup>10</sup>Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

\*Оригинальная статья опубликована в Br J Haematol 2013 May;161(3):411–23.

*Romiplostim was effective, safe, and well-tolerated over 6–12 months of continuous treatment in Phase 3 trials in patients with immune thrombocytopenia (ITP). This report describes up to 5 years of weekly treatment with romiplostim in 292 adult ITP patients in a long-term, single-arm, open-label study. Outcome measures included adverse events (including bleeding, thrombosis, malignancy, and reticulín/fibrosis), platelet response (platelet count  $>50 \times 10^9$  per litre), and the proportion of patients requiring rescue treatments. Treatment – related serious adverse events were infrequent and did not increase with longer treatment. No new classes of adverse events emerged. Thrombotic events occurred in 6.5 % of patients and were not associated with platelet count. Median platelet counts of  $50–200 \times 10^9$  per litre were maintained with stable doses of romiplostim (mean  $5–8 \mu\text{g}/\text{kg}$ ; generally self-administered at home) throughout the study. A platelet response was achieved at least once by 95 % of patients, with a platelet response maintained by all patients on a median 92 % of study visits. There was a low rate of bleeding and infrequent need for rescue treatments. In conclusion, this study demonstrated that romiplostim was safe and well-tolerated over 614 patient-years of exposure in ITP patients, and that efficacy was maintained with stable dosing for up to 5 years of continuous treatment.*

**Key words:** thrombopoiesis, thrombopoietic agents, TPO receptor agonists, platelets, autoimmunity

### Введение

Хроническая иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением количества тромбоцитов и вариабельным повышением риска кровотечений. Количество тромбоцитов у больных ИТП снижается вследствие антитело-опосредованного разрушения (Bottiger, Westerholm, 1972; McMillan, 1981; Kelton, Gibbons, 1982; George et al., 1996; Karpatkin, 1997; Cines, Bussel, 2005) и неадекватно низкой продукции новых тромбоцитов (Ballem et al., 1987; Chang et al., 2003; McMillan et al., 2004). Целью большинства вариантов традиционной терапии ИТП является повышение количества тромбоцитов за счет остановки их разрушения, однако эффективность и стойкость ответа на эти варианты лечения варьирует в значительных пределах (Cines, Bussel, 2005; Provan et al., 2010; Neunert et al., 2011), кроме того, высокая стоимость и нежелательные эффекты могут ограничивать их использование. Новые препараты, являющиеся альтернативными средствами терапии ИТП и принадлежащие к классу миметиков тромбопоэтина (ТПО), повышают скорость продукции тромбоцитов (Kuter, 2009).

Ромиплостим представляет собой агонист рецепторов ТПО, который, как было показано, повышает количество тромбоцитов у здоровых добровольцев и больных ИТП (Bussel et al., 2006; Newland et al., 2006; Kuter et al., 2008, 2010). В рамках 2 плацебо-контролируемых исследований III фазы длительностью 24 нед у больных ИТП (как перенесших спленэктомию, так и без нее) было показано, что ромиплостим повышал количество тромбоцитов, снижал частоту серьезных кровотечений и потребность в средствах резервной терапии, а также позволял ряду пациентов прекратить другое лечение ИТП (например, стероидами) (Kuter et al., 2008). В рамках другого исследования III фазы длительностью 12 мес ромиплостим превосходил стандартную терапию в степени повышения количества тромбоцитов, снижении частоты кровотечений и потребности в других вариантах терапии ИТП (в том числе резервной терапии) (Kuter et al., 2010), улучшая при этом связанное с состоянием здоровья качество жизни (Kuter et al., 2012). Кроме того, было показано, что ро-

миплостим является безопасным и хорошо переносится, а эффективность его при условии использования в стабильной дозе сохраняется на протяжении до 3 лет непрерывной терапии (Bussel et al., 2009a).

В то же время хронический характер ИТП, обуславливающий необходимость длительной терапии на протяжении нескольких лет, делает важной оценку безопасности и эффективности ромиплостима при его использовании в течение длительного периода времени. В частности, необходимо убедиться в том, что более длительная терапия препаратом не ассоциируется с развитием новых нежелательных явлений (НЯ) или повышением их частоты, а также снижением эффективности. Ранее было опубликовано описание результатов промежуточного анализа данных 142 пациентов, получавших препарат на протяжении до 3 лет (Bussel et al., 2009a). Настоящая публикация представляет собой заключительный отчет, в котором описаны клинические эффекты непрерывного использования ромиплостима на протяжении до 5 лет у 292 больных ИТП в рамках открытой продленной фазы. Основной целью настоящего исследования являлась оценка безопасности длительной терапии ромиплостимом у больных ИТП. Дополнительной целью являлся анализ позитивного влияния ромиплостима (в стабильной дозе) на количество тромбоцитов, частоту кровотечений и потребность в одновременном использовании других вариантов терапии ИТП, включая резервную терапию, в том числе при развитии тахифилаксии.

### Методы

#### Дизайн исследования

Данное открытое продленное одностороннее исследование проводилось в соответствии с требованиями всех регуляторных органов, в том числе Экспертного совета учреждения, а также требованиями по получению информированного согласия всех исследовательских центров (идентификационный код в базе данных ClinicalTrials.gov: NCT00116688).

#### Пациенты

Допускалось включение в исследование пациентов, завершивших предыдущее исследование роми-

плостима при ИТП, вне зависимости от того, получили ли они ромиплостим в этом исследовании. В предыдущие исследования включались пациенты, страдавшие ИТП, как перенесшие спленэктомию, так и без нее (George et al., 1996), а также как взрослые (в возрасте старше 18 лет), так и дети. В настоящей публикации приводится описание только результатов, полученных у взрослых больных ИТП; результаты, полученные у детей, будут опубликованы отдельно.

В данном исследовании было выделено 4 когорты пациентов (которые включались в него в период с апреля 2004 по май 2009 г.); каждая когорта определялась изменениями, внесенными в протокол, касавшимися максимальной допустимой дозы препарата и/или необходимого количества тромбоцитов на момент включения пациента в исследование. Эти изменения частично обусловлены требованиями в рамках оригинального исследования, в котором изначально принимали участие пациенты (табл. 1; следует обратить внимание на отсутствие требований к количеству тромбоцитов для когорты 4).

Исключались из исследования пациенты, имевшие любые нарушения со стороны стволовых клеток костного мозга, а также новые активные злокачественные новообразования, идентифицированные после включения больных в предыдущее исследование. Также исключались пациенты, принимавшие участие в исследованиях любых экспериментальных препаратов и алкилирующих агентов, если с момента получения их предыдущей дозы прошло менее 4 нед. Допускалось включение в исследование больных, ранее получавших ритуксимаб.

### Лечение

Все пациенты должны были получать ромиплостим подкожно 1 раз в неделю в дозе, использовавшейся в предыдущем исследовании. Если больные ранее не получали ромиплостим (принимая участие в группе плацебо предыдущего исследования), либо если с мо-

мента получения последней дозы препарата прошло более 24 нед, терапию начинали в дозе 1 мкг/кг 1 раз в неделю, затем дозу корригировали до максимум 10 мкг/кг 1 раз в неделю в соответствии с количеством тромбоцитов (табл. S1). Исходно целевое количество тромбоцитов составляло  $50\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$ , однако впоследствии было изменено на  $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$  для всех пациентов после октября 2007 г. Пациентам, получавшим препарат в недельной дозе  $> 10$  мкг/кг до снижения максимально допустимой дозы препарата в исследовании, было разрешено получать препарат в этой более высокой дозе. Однако в случае снижения дозы данным пациентам до уровня  $< 10$  мкг/кг последующее повышение дозы выше максимальной уже не допускалось. Пациентам, достигшим стабилизации дозы ромиплостима на протяжении более 3 нед при условии поддержания количества тромбоцитов в целевом диапазоне, допускалось вводить ромиплостим на дому (самостоятельно либо с помощью лица, осуществлявшего уход за ними). Эти пациенты возвращались в исследовательский центр 1 раз в 4 нед для проведения осмотра. Пациенты, получавшие ромиплостим в дозе  $> 10$  мкг/кг, количество тромбоцитов у которых составляло  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении 4 последовательных недель, расценивались как не достигшие ответа на терапию и исключались из исследования, кроме случаев, когда исследователь предполагал возможность извлечения клинической пользы от проведения терапии, и спонсор давал свое согласие на продолжение участия пациента в исследовании.

Пациенты могли параллельно получать другие средства терапии ИТП (в частности, кортикостероиды, даназол или азатиоприн), которые использовались в постоянной дозе и при постоянном режиме терапии до начала исследования. Доза этих средств могла снижаться, либо они могли отменяться вообще в любое время после достижения количества тромбоцитов, составлявшего  $50 \times 10^9/\text{л}$ . При снижении количества тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , при развитии кровотечений

**Таблица 1.** Период включения пациентов, вид предыдущего исследования, а также основные характеристики протоколов предыдущих исследований для пациентов всех когорт

Когорта	Число пациентов (n)	Период включения в исследование	Максимальная доза (мкг/кг)	Требуемое количество тромбоцитов на момент включения ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Число пациентов, принимавших участие в ранее проведенных исследованиях			
					I фазы	I/II фазы	II фазы	III фазы
1*	33	4/04–2/05	30	$\leq 50$	5	13	12	3
2†	89	2/05–5/06	15	$\leq 50$	3	3	1	82
3‡	31	5/06–10/07	10	$\leq 50$	0	0	1	30
4§	139	10/07–5/09	10	Нет	0	0	0	139

\*Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008); Newland et al. (2006).

†Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008); Newland et al. (2006).

‡Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008).

§Kuter et al. (2010).

или влажной пурпуры, а также по клиническим показаниям, согласно оценкам исследователя (например, в предоперационном периоде), пациенты могли также получать резервную терапию (терапию спасения). Все варианты дополнительной терапии ИТП, в том числе повышение дозы параллельно использовавшихся средств терапии данного состояния (например, ежедневно принимавшегося преднизона), регистрировались как резервная терапия, за исключением случаев, когда они не расценивались исследователем как таковые.

#### **Оценки и показатели результатов**

Скрининг пациентов производился в течение 30 дней до включения их в исследование; оценка количества тромбоцитов производилась до введения первой дозы ромиплостима. Все пациенты совершали еженедельные визиты в исследовательский центр до 4-й недели исследования. Затем пациенты, введившие препарат самостоятельно, наблюдались 1 раз в 4 нед, все другие — еженедельно. Во время всех плановых визитов оценивалось количество тромбоцитов, использование других вариантов терапии ИТП, а также НЯ. Кроме того, производился забор образцов крови для выполнения развернутого анализа, а также оценки биохимических показателей 1 раз в 4 нед. Объективное обследование выполнялось на первой неделе, а также каждые 12 нед впоследствии. Анализы на наличие антител к ромиплостиму выполнялись на первой и 12-й неделе, затем — каждые 24 нед, с использованием ранее описанных методик (Bussel et al., 2006). Выполнения биопсии костного мозга не требовалось, однако данное вмешательство рекомендовалось при выявлении патологических изменений периферической крови либо утрате ответа на ромиплостим, несмотря на повышение его дозы; во всех случаях показание к данному вмешательству определялось исследователем.

Основными параметрами безопасности являлись частота НЯ, в том числе летальных исходов, тромбозов, кровотечений, патологических результатов лабораторных анализов, а также частота продукции нейтрализующих антител. Степень тяжести НЯ определялась по 5-балльной шкале от 1 (легкая степень) до 5 (летальный исход) (Bussel et al., 2009a).

С целью анализа эффективности производилась оценка медианы количества тромбоцитов во время всех визитов, а также доли пациентов, достигших повышения количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ . Значения количества тромбоцитов, полученные в течение 8 нед после использования резервной терапии, исключались из этих оценок. Расчет отсутствующих значений количества тромбоцитов производился путем оценки среднего из соседних значений, полученных в течение  $\pm 1$  нед. Другими параметрами эффективности являлись доля пациентов, получавших другие варианты терапии ИТП, а также требовавших использования резервной терапии.

#### **Анализ данных и статистические методы**

Статистические анализы являлись описательными. Для интервальных конечных точек рассчитывали количество и процент пациентов в каждой категории. Для непрерывных конечных точек рассчитывали число пациентов, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й перцентиль (Q1) и 75-й перцентиль (Q3), а также минимальные и максимальные значения. Исходное значение определялось как значение, полученное до начала терапии, максимально близкое к введению первой дозы препарата в данном исследовании. В процессе апостериорных анализов производили расчет параметров описательной статистики для количества тромбоцитов в зависимости от режима предыдущей терапии, которую получали пациенты, и факта выполнения спленэктомии. Поскольку значения количества тромбоцитов не всегда были распределены нормально, для этих данных в настоящей публикации представлены медианы. Анализ в подгруппах проводили в каждой из четырех когорт пациентов, включенных в настоящее исследование (см. табл. 1).

#### **Результаты**

##### **Популяция пациентов, когорты и длительность участия в исследовании**

В общей сложности на базе 36 исследовательских центров, расположенных в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Европе и Австралии, за период с августа 2004 по январь 2010 г. было включено 292 взрослых пациента. Были включены в исследование в течение 4 нед после завершения участия в предыдущем исследовании 75 % (218) из них. Из 292 включенных в исследование пациентов 291 получил не менее одной дозы ромиплостима, 239 соответствовали критериям возможности самостоятельного введения и 200 завершили исследование (рис. 1). Наиболее частыми причинами досрочного завершения исследования являлись: отзыв информированного согласия, летальный исход, НЯ или необходимость проведения альтернативной терапии ИТП. Три пациента были расценены как не достигшие ответа на терапию и исключены из исследования в соответствии с определенными протоколом критериями. Общая частота случаев досрочного завершения терапии была наибольшей в течение первого года исследования (17 %) и наименьшей — в течение 5-го года (3 %).

Более 80 % пациентов (254 из 292) принимали участие в одном из двух клинических исследований ромиплостима III фазы (см. табл. 1) (Kuter et al., 2008, 2010). Отмечалось несколько значительных различий в наиболее поздней когорте 4 ( $n = 139$ ) по сравнению с первыми тремя когортами пациентов (всего  $n = 152$ ) (табл. 2). В частности, у больных когорты 4 было выше исходное количество тромбоцитов, и значительно меньшее число пациентов (2) перенесли ранее спленэктомию, а также меньшее число больных получали



**Рис. 1.** Распределение пациентов в исследовании. Пациенты расценивались как завершившие исследование, если они наблюдались в период до совершения последнего визита, вне зависимости от того, продолжали ли они получать исследуемый препарат. Таким образом, к больным, продолжавшим наблюдение в рамках исследования, отнесены также 9 пациентов, у которых количество тромбоцитов поддерживалось в целевом диапазоне после отмены ромиплостима

одновременно другие средства терапии ИТП, использовавшиеся в других когортах. Большинство пациентов когорты 4 ранее участвовали в исследовании III фазы, в которое включались больные, перенесшие спленэктомию, получавшие ранее ромиплостим или стандартную терапию (Kuter et al., 2010). В данном исследовании не налагались ограничений на исходное количество тромбоцитов, в результате медиана исходного количества тромбоцитов в этой когорте составила  $111 \times 10^9/\text{л}$ , а медиана времени с момента постановки диагноза ИТП – 3,1 года. Почти все перенесшие спленэктомию пациенты были включены в когорты 1,

2 или 3; медиана исходного количества тромбоцитов у больных этой когорты составляла  $< 19 \times 10^9/\text{л}$ , медиана времени с момента постановки диагноза ИТП – 5,6–10,9 года. В общей сложности у пациентов, перенесших спленэктомию, медиана времени с момента постановки диагноза ИТП составляла 9,77 года по сравнению с 3,24 года у пациентов, не перенесших данного вмешательства. Длительность терапии ромиплостимом в данном исследовании варьировала от 1 до 277 нед (в среднем – 110 нед). Почти все пациенты (93%; 271 из 291) получали препарат в течение 24 нед; 83% (242 из 291) – в течение 48 нед; 40% (117 из 291) – в течение 96 нед; 32% (93 из 291) – в течение 144 нед; 18% (53 из 291) – в течение 192 нед и 8% (23 из 291) – в течение 240 нед. Суммарный объем потребления ромиплостима составил 614 пациенто-лет.

**Безопасность**

**НЯ.** В целом у 284 из 291 (98%) пациента было зафиксировано в общей сложности 6933 НЯ (табл. 3); скорректированная по длительности терапии частота НЯ составила 21,3/100 пациенто-недель; у пациентов, перенесших спленэктомию, данный показатель был несколько выше (23,8/100 пациенто-недель), нежели у больных без нее (19,2/100 пациенто-недель). Наиболее частыми НЯ, встречавшимися среди всех пациентов, были: головная боль (38% больных; 1,3/100 пациенто-недель), назофарингит (34%; 0,6/100 пациенто-недель), утомляемость (32%; 0,8/100 пациенто-недель), ушиб (31%; 1,0/100 пациенто-недель), инфекции верхних дыхательных путей (26%; 0,4/100 пациенто-недель), диарея (25%; 0,4/100 пациенто-недель) и носовое кровотечение (25%; 0,7/100 пациенто-недель). Хотя НЯ отмечались практически у всех пациентов (98%), только у 8% (24 из 291) имели место серьезные НЯ, связанные с проводившейся терапией (0,126/100 пациенто-недель). Связанные с проводившейся терапией серьезные НЯ чаще регистрировались у пациентов, перенесших спленэктомию (0,170/100 пациенто-недель), нежели у больных, не перенесших данное вмешательство (0,089/100 пациенто-недель). Наиболее частыми серьезными НЯ, связанными с проводившейся терапией, являлись тромбоцитопения (4 из 291; 1,4%) и повышение концентрации ретикулина в костном мозге (4 из 291; 1,4%). При этом частота повышения концентрации ретикулина в костном мозге, вероятно, занижена, поскольку биопсия костного мозга выполнялась только 38 пациентам, ввиду отсутствия ответа на лечение. Двум пациентам был установлен диагноз «гемобластоз»: одному – хронический лимфолейкоз, другому – лимфома; у них регистрировался лейкоцитоз на момент начала исследования. Оба этих пациента были включены в исследование, поскольку диагноз злокачественного новообразования был установлен позже, несмотря на наличие признаков болезни уже на момент включения в исследование.

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов

	Все	По когортам			
		1	2	3	4
<i>N</i>	292	33	88	31	139
Пол, % женщин ( <i>n</i> )	63 % (184)	61 % (20)	69 % (61)	65 % (20)	60 % (83)
Возраст, годы, среднее ± SD	54 ± 17	51 ± 12	53 ± 16	54 ± 15	56 ± 18
Исходное количество тромбоцитов (× 10 <sup>9</sup> /л), медиана (Q1, Q3)	35 (15; 100)	17 (7; 23)	19 (11; 33)	13 (6; 32)	111 (50; 187)
Спленэктомия в анамнезе на момент включения в исследование, % ( <i>n</i> )	33 % (95)	79 % (26)	55 % (48)	61 % (19)	1 % (2)
Время с момента постановки диагноза ИТП, годы, медиана (минимум, максимум)	4,9 (1; 46)	8,8 (1; 46)	5,6 (1; 43)	10,9 (1; 46)	3,1 (1; 45)
Одновременно получали другую терапию ИТП*, % ( <i>n</i> )	13 % (37)	24 % (8)	19 % (17)	29 % (9)	2,2 % (3)
Медиана длительности терапии ромиплостимом в предыдущих исследованиях, годы (минимум, максимум)	0,47 (0; 2,1)	0,08 (0; 0,5)	0,46 (0; 1,6)	0,47 (0; 2,1)	1 (0; 2,1)

\* Пациенты могли продолжать параллельную терапию ИТП (в частности, кортикостероидами, даназолом и азатиоприном), которую они получали в постоянной дозе и в постоянном режиме на момент начала участия в предыдущем исследовании.

Таблица 3. Обзор сведений о НЯ

	Все	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
	<i>N</i> = 291	<i>N</i> = 33	<i>N</i> = 88	<i>N</i> = 31	<i>N</i> = 139
<b>Все НЯ</b>					
% (число пациентов)	98 % (284)	97 % (32)	100 % (88)	97 % (30)	96 % (134)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	21,28	28,0	19,6	29,4	15,7
<b>Серьезные НЯ</b>					
% (число пациентов)	40 % (117)	55 % (18)	46 % (40)	45 % (14)	32 % (45)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	1,11	1,07	0,97	1,47	1,20
<b>НЯ, связанные с проводившейся терапией</b>					
% (число пациентов)	35 % (103)	55 % (18)	42 % (37)	32 % (10)	27 % (38)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	1,28	2,14	1,23	0,74	0,93
<b>Серьезные НЯ, связанные с проводившейся терапией</b>					
% (число пациентов)	8 % (24)	24 % (8)	3 % (3)	16 % (5)	6 % (8)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	0,13	0,19	0,05	0,32	0,11
<b>Летальные исходы</b>					
% (число пациентов)	5 % (16)	0 % (0)	7 % (6)	10 % (3)	5 % (7)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	0,05	0	0,05	0,09	0,08
<b>Тромбозы*</b>	9 % (25)	15 % (5)	6 % (5)	26 % (8)	5 % (7)
<b>Геморрагические эпизоды*</b>	57 % (166)	91 % (30)	72 % (63)	74 % (23)	36 % (50)

\* Частота событий для этих категорий не рассчитывалась.

При анализе НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по периодам терапии длительностью 24 нед повышения частоты (рис. 2) или появления новых или неожиданных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по мере увеличения длительности терапии не было зафиксировано. Единственным связанным с проводившейся терапией НЯ, регистрировавшимся более чем у 5 % пациентов, являлась головная боль (6,9 %), которая не расценивалась как серьезная.

Наибольшая частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, наблюдалась в когорте 1 (в этой когорте отмечались также наибольшая частота спленэктомии в анамнезе, наибольшая рефрактерность заболевания, наибольшая средняя доза ромиплостима и наибольшая длительность терапии). В каждой последующей когорте данный показатель неуклонно снижался (см. табл. 3). Частота связанных с проводившейся терапией серьезных НЯ также была наибольшей в когорте 1.

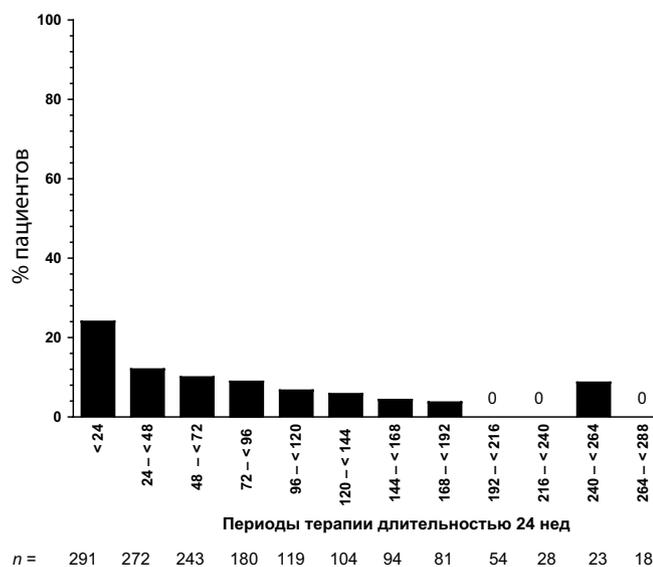
**Летальные исходы.** В течение исследования было зафиксировано 16 летальных исходов (табл. S2). Общая скорректированная по длительности терапии летальность составила 0,05 летальных исходов/100 пациенто-недель; данный показатель, как представляется, был выше у пациентов, не перенесших ранее спленэктомию (0,11/100 пациенто-недель), по сравнению с больными, перенесшими ранее данное вмешательство (0,02/100 пациенто-недель). Один случай инфаркта миокарда и 1 случай нестабильной стенокардии были расценены исследователем как возможно связанные с применением ромиплостима; однако в обоих случаях имели место значимые факторы риска со стороны сердца (артериальная гипертензия, сахарный

диабет, ожирение и пожилой возраст). Пациенты, страдавшие пневмококковым сепсисом и стрептококковой пневмонией, ранее перенесли спленэктомию, а больной, страдавший прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, получал ранее широкий спектр иммуносупрессантов, в том числе ритуксимаб (Venna et al., 2010). Пациент, которому был поставлен диагноз «гепатоцеллюлярная карцинома», длительно страдал хроническим гепатитом С, что было установлено за несколько лет до включения в исследование.

Наличия зависимости между длительностью терапии ромиплостимом или количеством тромбоцитов, с одной стороны, и количеством или видами летальных исходов, зафиксированных в течение исследования, с другой стороны, не было отмечено. Сведения о количестве тромбоцитов в течение недели до летального исхода имелись для 12 из 16 пациентов:  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  — у 3 из 12;  $50\text{--}199 \times 10^9/\text{л}$  — у 6 из 12;  $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$  — у 2 из 12 и  $> 400 \times 10^9/\text{л}$  — у 1 из 12.

**Тромбозы.** У 19 (6,5 %) пациентов было зарегистрировано 25 случаев тромбозов (табл. 4). Скорректированная по длительности терапии частота тромбозов составила 0,08/100 пациенто-недель; 6 из 25 случаев были расценены исследователем как возможно связанные с применением ромиплостима. Одиннадцать из 25 случаев были зафиксированы у пациентов в возрасте старше 70 лет, в том числе 8 из 10 случаев, соответствующих инфаркту миокарда. К тромбозам были отнесены 10 случаев инфаркта миокарда (частота — 0,03/100 пациенто-недель), 6 случаев неврологических нарушений (0,01/100 пациенто-недель) и 9 случаев венозных тромбозов (0,03/100 пациенто-недель). Артериальные тромбозы (16 случаев; 0,04/100 пациенто-недель) регистрировались с той же частотой, что и венозные тромбозы (9 случаев; 0,03/100 пациенто-недель).

Эти НЯ были зарегистрированы при широком диапазоне количества тромбоцитов, а данные пациенты получали ромиплостим в течение периодов различной длительности (9—169 нед). В 21 из 25 случаев количество тромбоцитов было зафиксировано в течение 7 дней, предшествовавших тромбозу. Данный показатель составил:  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  — у 6 из 21;  $50\text{--}199 \times 10^9/\text{л}$  — у 8 из 21;  $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$  — у 4 из 21 и  $> 400 \times 10^9/\text{л}$  — у 3 из 21 пациента. Четыре случая было зафиксировано при количестве тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ ; к этим случаям относились 2 инфаркта миокарда, тромбоз катетера и тромбоз глубоких вен. Семь из 25 тромбозов отмечались в течение 8 нед после использования резервной терапии. При этом в качестве резервной терапии применялись иммуноглобулин, преднизон, даназол и дексаметазон. Пять из 7 тромбозов были зафиксированы после недавнего использования препаратов экстренной терапии и ассоциировались с повышением количества тромбоцитов до  $> 150 \times 10^9/\text{л}$  (данный показатель был получен после начала резервной терапии, но до развития тромбоза).



**Рис. 2.** Частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по периодам исследования. Следует отметить, что, несмотря на используемый шаг в 24 нед, наибольшая длительность терапии составляла 277 нед (5,3 года)

n = 291 272 243 180 119 104 94 81 54 28 23 18

Таблица 4. Тромбозы

Вид тромбоза	Длительность терапии в данном исследовании, нед	Возраст пациента, годы	Количество тромбоцитов до события, $\times 10^9/\text{л}$	Число дней в периоде между оценкой количества тромбоцитов и развитием НЯ
<b>Сердечно-сосудистые</b>				
Инфаркт миокарда*	14	61	217	24
Инфаркт миокарда	108	66	527 <sup>†</sup>	3
Инфаркт миокарда	23	70	152	0
Инфаркт миокарда	104	70	5 <sup>†</sup>	1
Инфаркт миокарда	45	80	274	10
Инфаркт миокарда	44	83	141	2
Инфаркт миокарда	60	83	103 <sup>†</sup>	1
Инфаркт миокарда	84	83	7	1
Инфаркт миокарда	19	85	948	0
Инфаркт миокарда*	9	85	20	2
<b>Неврологические</b>				
Гемипарез	169	53	253	9
Транзиторная ишемическая атака	22	57	49 <sup>†</sup>	4
Транзиторная ишемическая атака	26	58	125	4
Нарушение мозгового кровообращения	107	63	243	3
Преходящая слепота	15	63	187	0
Нарушение мозгового кровообращения	40	79	142	0
<b>Венозные тромбозы</b>				
Тромбоэмболия легочной артерии	50	40	312	0
Тромбоз воротной вены*	118	44	473 <sup>†</sup>	3
Тромбоз катетера	60	44	7	7
Тромбоз глубоких вен*	130	44	7 <sup>†</sup>	11
Тромбоз поперечного синуса*	52	63	293	5
Тромбоз глубоких вен	22	67	47	0
Тромбофлебит	35	69	285	0
Тромбоз глубоких вен	23	70	152	0
Тромбоэмболия легочной артерии*	80	85	149 <sup>†</sup>	6

\*Расценено исследователем как возможно связанное с применением исследуемого препарата.

<sup>†</sup>Зафиксировано в течение 8 нед после использования резервной терапии.

Из 16 пациентов, у которых отмечались тромбозы и имелись соответствующие описания, почти у всех (14 из 16) имел место как минимум 1 фактор риска сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия – у 12 из 16; сахарный диабет – у 6 из 16; гиперхолестеринемия – у 5 из 16). В 9 случаях терапия ромиплостимом продолжалась без перерыва после развития тромбоза. У 4 пациентов производилась вре-

менная отмена терапии ромиплостимом на  $\geq 1$  нед с последующим ее возобновлением, у 3 больных ромиплостим полностью отменялся.

**Кровотечения.** В общей сложности у 166 (57 %) из 291 пациента было зарегистрировано 897 геморрагических эпизодов различной степени тяжести; скорректированная по длительности терапии частота геморрагических эпизодов составила 2,75/100 паци-

енто-недель. Более чем у 10 % пациентов регистрировались: носовое кровотечение (25 %), петехии (19 %), кровотечение из десен (16 %) и гематома (13 %) (табл. S3). Большинство геморрагических эпизодов имели легкую или среднюю степень тяжести; значимого изменения степени тяжести или частоты НЯ со временем не регистрировалось (рис. S1). В случаях, если на момент развития данных НЯ отсутствовали результаты анализа количества тромбоцитов, данные значения экстраполировались на основе полученных во время ближайших визитов наблюдений. Приблизительно во время 51 % всех геморрагических эпизодов количество тромбоцитов составляло  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  и приблизительно в 61 % геморрагических эпизодов III степени –  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ .

**Другие НЯ.** Нейтрализующие антитела к ромиплостиму были зарегистрированы у 2 (1 %) пациентов, у которых отмечалось снижение количества тромбоцитов, несмотря на продолжение терапии; у обоих пациентов ранее минимум двукратно были получены отрицательные результаты соответствующих анализов в рамках рутинного скрининга. У 1 больного, включенного в исследование 31 мая 2005 г., антитела были обнаружены 5 декабря 2006 г.; другой пациент был включен в исследование 28 февраля 2006 г., у него антитела были обнаружены 28 мая 2008 г. Первый пациент выразил желание завершить участие в исследовании досрочно до выявления нейтрализующих антител и прекратил исследуемую терапию непосредственно после этого. Другой продолжал получать ромиплостим до завершения исследования (последнее введение препарата было осуществлено через 15 нед после выявления нейтрализующих антител). В обоих случаях нейтрализующие антитела после отмены ромиплостима более не обнаруживались (табл. S4). Кроме того, не было выявлено случаев продукции антител, перекрестно реагирующих с эндогенным ТПО.

У 38 пациентов в течение данного исследования было выполнено 40 биопсий костного мозга; концентрация ретикулина в костном мозге была повышена в 12 биоптатах, полученных у 11 пациентов; 4 этих случая были зафиксированы исследователем как НЯ. Повышение концентрации ретикулина разрешилось в течение 4 мес у 1 пациента и сохранялось на конец периода наблюдения у 8 пациентов (наблюдение за 3 пациентами не производилось). По сравнению с 27 пациентами, при биопсии у которых не было выявлено повышения концентрации ретикулина, больные, у которых концентрация ретикулина была повышена, имели аналогичный средний возраст (53 года), более короткую длительность терапии ромиплостимом (в среднем – 74 против 126 нед), несколько меньшую частоту повышения концентрации тромбоцитов до необходимого уровня (82 % против 100 %) и более высокую частоту выполнения спленэктомии (73 % против 48 %). Ни в одном из биоптатов костного мозга, исследованных на наличие коллагена I типа, не было про-

демонстрировано продукции данного белка или других признаков миелопролиферативного расстройства, однако не все образцы анализировались подобным образом. Был выявлен 1 случай миелофиброза, однако в этом эпизоде диагноз был основан на повышении интенсивности окрашивания на ретикулин, а не на результатах окрашивания трихромом (на коллаген I типа).

Значимых связанных с проводившейся терапией изменений параметров жизненно важных функций, результатов объективного обследования, других гематологических параметров и биохимических показателей сыворотки крови не регистрировалось.

### **Эффективность**

**Доза ромиплостима.** Доза ромиплостима корректировалась с целью достижения и поддержания количества тромбоцитов в рамках целевого диапазона на уровне  $50\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$  ( $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$  – в течение последних полутора лет исследования). В целом средняя доза ромиплостима варьировала в диапазоне от 5 до 8 мкг/кг (рис. 3а). При этом средняя доза препарата была выше у пациентов когорты 1, нежели в других когортах, однако в рамках каждой когорты показатель оставался на постоянном уровне (рис. 4а). У большинства отдельных пациентов доза препарата оставалась на стабильном уровне; 76 % больных получали ромиплостим в наиболее часто использовавшейся у них дозе в течение 90–100 % периода наблюдения. Лишь у 2,9 % отмечалась высокая степень вариабельности дозы, в результате наиболее частую для них дозу они получали в течение менее чем 50 % периода наблюдения; 21 % пациентов получали препарат в наиболее частой для них дозе в течение 50–90 % периода наблюдения.

В общей сложности у 239 (82 %) из 291 пациента количество тромбоцитов поддерживалось на стабильном уровне без изменения дозы препарата на протяжении минимум 3 нед, и они начали вводить препарат самостоятельно. Из них 88 % пациентов (211 из 239; или 73 % от общего числа, состоящего из 291 пациента) вводили препарат самостоятельно до завершения исследования. Наиболее частой причиной прекращения самостоятельного введения препарата являлось административное решение (см. рис. 1). Девять пациентов смогли прекратить терапию ромиплостимом через 8,5 мес – 2,7 года после начала его использования (в том числе как в рамках настоящего, так и предыдущего исследования), и у них поддерживалось количество тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  после отмены всех средств терапии ИТП на протяжении как минимум 0,5–3,2 года после введения последней дозы ромиплостима (Bussel et al., 2011). У 1 пациента поддержание количества тромбоцитов без продления терапии наблюдалось на протяжении 3,2 года после отмены ромиплостима, однако впоследствии терапия ромиплостимом в комбинации с преднизолоном (использовавшимся в течение 1 нед) ему была возобновлена (Bussel et al., 2011).

*Динамика количества тромбоцитов.* Медиана повышения количества тромбоцитов в течение первого месяца составила приблизительно  $120\text{--}140 \times 10^9/\text{л}$ , и впоследствии показатель оставался на стабильном уровне (рис. 3б). При этом количество тромбоцитов возрастало как у пациентов, перенесших ранее спленэктомию, так и у не имевших в анамнезе данного вмешательства. После завершения приблизительно 200 нед терапии медиана количества тромбоцитов стала более вариабельной, что привело к значительному снижению числа пациентов, оставшихся в исследовании, и изменению их характеристик. Как показано на рис. 4б, пациенты, участвовавшие в исследовании в течение более чем 200 нед, преимущественно принадлежали к когорте 1 и принимали ранее участие в исследованиях I/II фазы.

Повышение количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  в любой временной точке в течение исследования было достигнуто у 95 % всех пациентов (у 97 % больных, не имевших в анамнезе спленэктомию, и у 90 % — перенесших ее ранее). Медиана доли длительности исследования, в течение которого сохранялся ответ тромбоцитов, составила 92 % (Q1, Q3: 62 %, 100 %) — в целом; 95 % (Q1, Q3: 78 %, 100 %) — у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию, и 67 % (Q1, Q3: 21 %, 91 %) — у пациентов, имевших в анамнезе спленэктомию. У большинства пациентов (63 %) ответ был зафиксирован в течение 2 нед после введения первой дозы ромиплостима, а частота сохранения ответа тромбоцитов в период до завершения 212-й недели варьировала в диапазоне от 62 до 78 % (после завершения 212-й недели наблюдения в исследовании продолжили менее 20 пациентов). Во время почти всех визитов медиана количества тромбоцитов и процент больных, достигших ответа тромбоцитов, были значительно выше у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию, по сравнению с пациентами, перенесшими данное вмешательство. Например, медиана количества тромбоцитов (процент ответов) у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию и перенесших данное вмешательство, составила:  $139 \times 10^9/\text{л}$  (80 %) и  $71 \times 10^9/\text{л}$  (48 %) соответственно на 12-й неделе;  $163 \times 10^9/\text{л}$  (86 %) и  $89 \times 10^9/\text{л}$  (62 %) — на 52-й неделе и  $151 \times 10^9/\text{л}$  (84 %) и  $86 \times 10^9/\text{л}$  (67 %) — на 104-й неделе.

Была зафиксирована отрицательная корреляция между медианой процента периода наблюдения в исследовании, в течение которого отмечался ответ тромбоцитов, и длительностью течения ИТП на момент исходной оценки (коэффициент корреляции Пирсона  $-0,221$ ;  $p = 0,0002$ ). Медиана процента периода наблюдения в исследовании, в течение которого поддерживался тромбопластиновый ответ, составила 95 % (Q1, Q3: 77 %, 100 %) у страдавших ИТП в течение  $\leq 3$  лет и 82 % (Q1, Q3: 44 %, 96 %) у страдавших ИТП в течение  $> 3$  лет.

*Влияние самостоятельного введения.* Вероятность поддержания ответа тромбоцитов не зависела от само-

стоятельного введения препарата пациентами. Пациенты, вводившие препарат самостоятельно, были способны поддерживать ответ тромбоцитов в течение 82 % времени до начала самостоятельного введения и 75 % времени — после его начала. Среди больных, вводивших препарат самостоятельно, повышение количества тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  было достигнуто у 90 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 86–94), а повышение количества тромбоцитов  $> 150 \times 10^9/\text{л}$  — у 85 % пациентов (95 % ДИ 80–89).

*Одновременно проводившиеся терапия ИТП и резервная терапия.* Приблизительно 13 % (37 из 292) пациентов получали другие виды терапии ИТП на момент включения в исследование, несмотря на то что они снизили потребление параллельно использовавшихся препаратов в течение предыдущего исследования ромиплостима. В качестве такой терапии использовались преднизон (27 из 37; 73 %), преднизолон (5 из 37; 14 %), азатиоприн (3 из 37; 8 %) и даназол (3 из 37; 8 %). К концу исследования 20 (54 %) из этих 37 пациентов прекратили данную параллельно проводившуюся терапию ИТП.

В общей сложности минимум однократно в течение исследования препарат резерва получали 33 % пациентов. Это свидетельствует о том, что 67 % больных были способны поддерживать приемлемое количество тромбоцитов, не требовавшее использования дополнительных лекарственных средств либо повышения дозы параллельно использовавшихся препаратов для лечения ИТП. Представляется вероятным, что большинство этих пациентов достигали стойкого ответа, поскольку медиана процента длительности наблюдения в исследовании, в течение которого наблюдался ответ тромбоцитов, была достаточно высокой — 92 %. Частота использования препарата резерва неуклонно снижалась по мере удлинения периода наблюдения в исследовании в когортах 1–3, была низкой на протяжении всего исследования в когорте 4 и соответствовала минимуму во всех 4 когортах в конце исследования (рис. 5). Наиболее часто использовавшимися средствами резервной терапии являлись: иммуноглобулины (13 %; 38 из 291), преднизон (13 %; 38 из 291) и трансфузии тромбоцитарной массы (7,6 %; 22 из 291). У пациентов, перенесших спленэктомию, регистрировались более высокие значения частоты использования препаратов резерва в течение первых 12 нед исследования, нежели у больных, не имевших в анамнезе данного вмешательства (25 % против 11 % соответственно); этому могли способствовать более высокие значения количества лимфоцитов на момент включения в наиболее крупную когорту (когорта 4), в которой не налагалось требований по количеству тромбоцитов и в которую были включены практически только пациенты, не имевшие в анамнезе спленэктомию. Однако частота использования препаратов резерва неуклонно снижалась среди больных, перенесших спленэктомию, и данный показатель был анало-

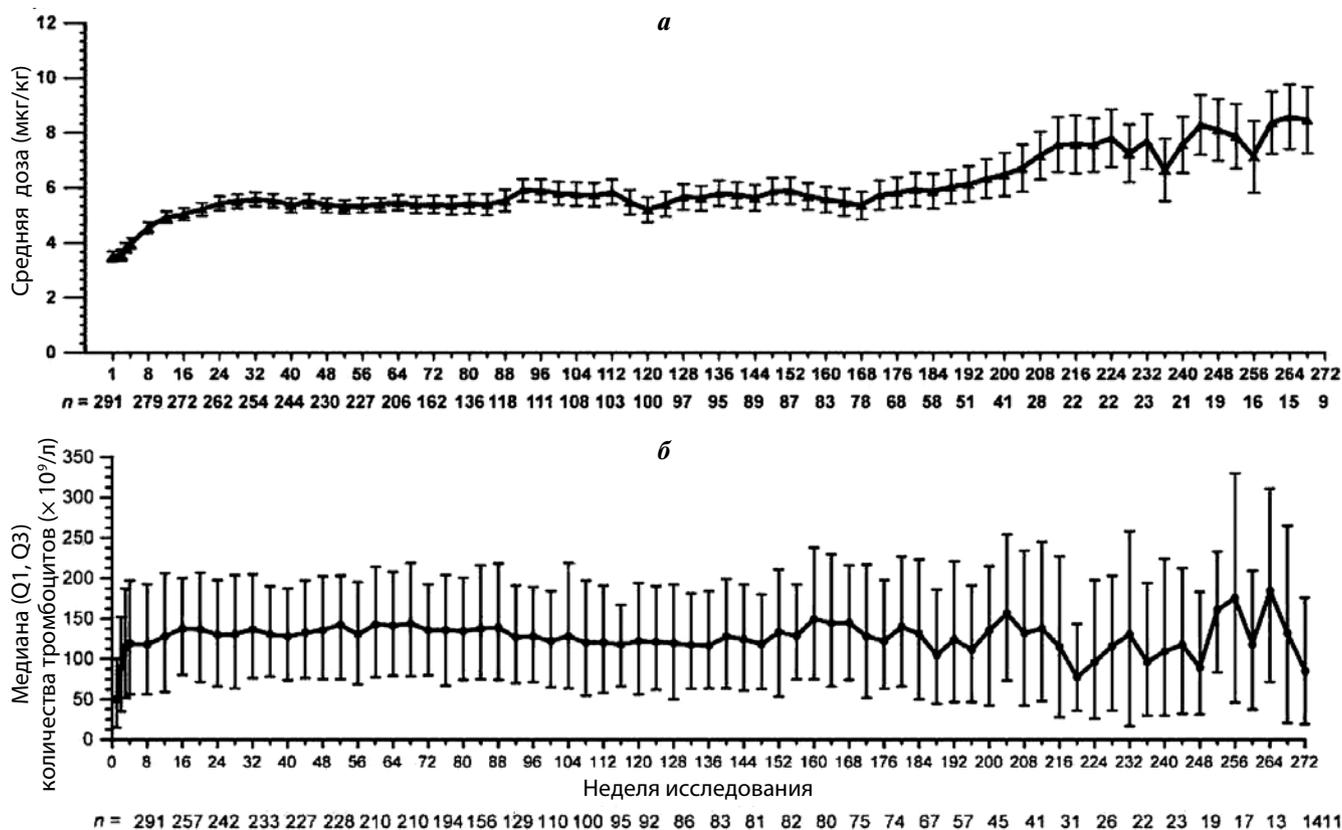


Рис. 3. Динамика количества тромбоцитов и дозы ромиплостима во времени: а – средняя доза ромиплостима во время всех визитов. Усиками отмечены стандартные ошибки среднего; б – медиана количества тромбоцитов во время всех визитов. Усиками отмечены квартили Q1 и Q3

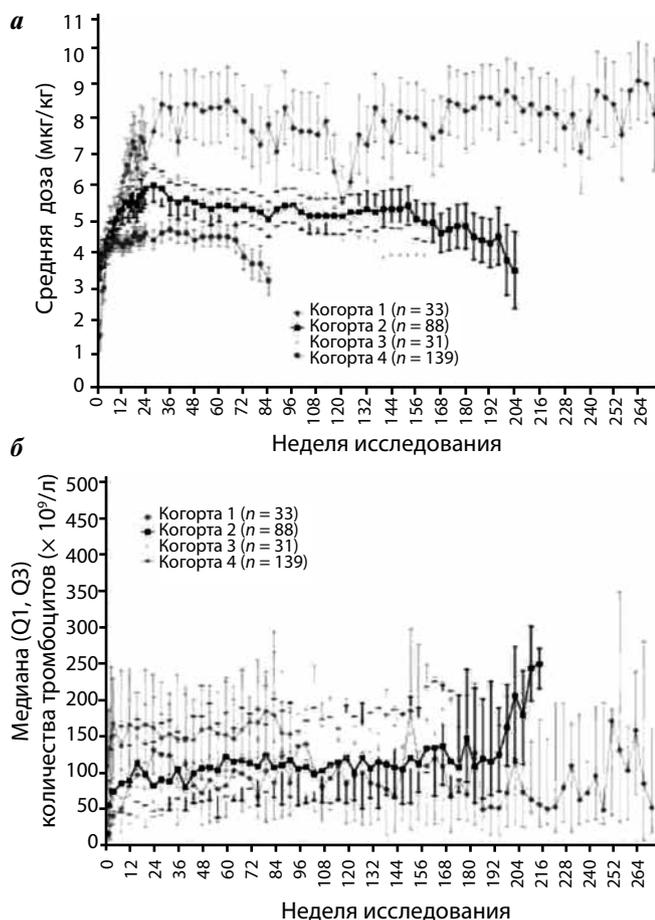
гичен в 2 группах пациентов в период с 84-й по 192-ю неделю (где он составлял приблизительно 12 % для периода длительностью 12 нед в обеих группах). Рутинной оценки количества тромбоцитов на момент использования препаратов резерва не производилось, поэтому обычно соответствующие значения экстраполировали с учетом значений, полученных во время ближайших визитов в течение периода наблюдения. На основе этих значений было установлено, что использование препаратов резерва ассоциировалось со снижением количества тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  приблизительно в 54 % случаев, в диапазоне от  $20 \times 10^9/\text{л}$  до  $50 \times 10^9/\text{л}$  – приблизительно в 17 % случаев и  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  – приблизительно в 28 % случаев.

### Обсуждение полученных результатов

В рамках данного длительного одногруппового исследования было показано, что ромиплостим характеризовался приемлемым профилем безопасности и хорошей переносимостью при непрерывном использовании на протяжении до 5 лет у больных ИТП. У большинства пациентов, получавших ромиплостим, на фоне его использования в стабильной дозе поддерживались стабильные значения количества тромбоцитов в диапазоне  $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ , без развития серьезных геморрагических эпизодов и потребности в использовании препаратов резерва. Важно отметить, что большинство пациентов были способны сохранять

эти хорошие клинические результаты, вводя ромиплостим самостоятельно.

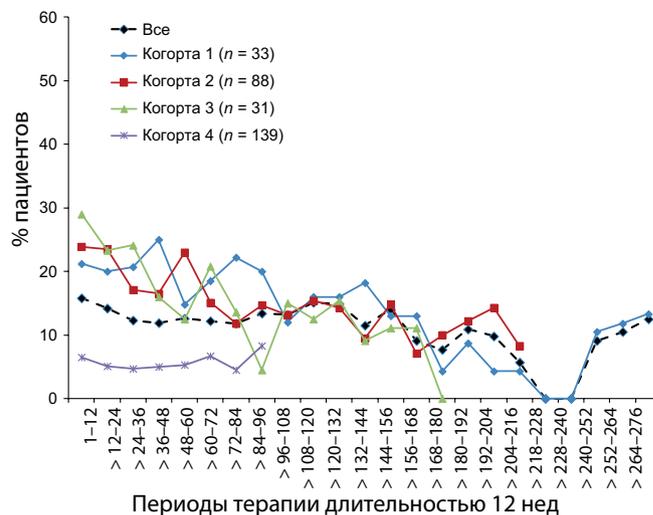
Настоящее исследование подтверждает результаты, опубликованные в промежуточном сообщении и основанные на терапии ромиплостимом 142 пациентов на протяжении до 3 лет (Bussel et al., 2009a), демонстрируя низкие значения частоты серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, на протяжении до 5 лет терапии ромиплостимом, без повышения количества или изменения видов летальных исходов по мере удлинения периода терапии. Развития новых классов НЯ, а также повышения их частоты, несмотря на использование ромиплостима на протяжении  $> 600$  пациенто-лет, не регистрировалось, несмотря на то, что 26 пациентов получали препарат в течение более 4 лет. Общая частота серьезных НЯ, связанных с проводившейся терапией (8 %), была сравнима с показателем, зафиксированным в рамках сравнительного исследования использования ромиплостима и стандартной терапии в течение 12 мес (5 %) (Kuter et al., 2010), а также в рамках плацебо-контролируемого исследования ромиплостима длительностью 6 мес (2 %) (Kuter et al., 2008). Кроме того, оба зарегистрированных летальных исхода, связанных с проводившейся терапией, отмечались у пациентов, имевших факторы риска сердечно-сосудистой патологии, вследствие чего отсутствовала очевидная причинно-следственная связь между гибелью пациентов



**Рис. 4.** Динамика количества тромбоцитов и дозы ромиплостима во времени во всех когортах: а — средняя доза ромиплостима во время каждого визита. Усиками показаны стандартные ошибки среднего; б — медиана количества тромбоцитов во время каждого визита. Усиками показаны квантили Q1 и Q3

и длительностью терапии либо количеством тромбоцитов.

Полученные значения частоты тромбозов (0,08/100 пациенто-недель) были также сравнимы с наблюдавшимися в более ранних исследованиях использования ромиплостима (0,09–0,15/100 пациенто-недель) (Gernsheimer et al., 2010; Kuter et al., 2010). Важно отметить, что в данном исследовании не было получено подтверждений ранее выдвинутого предположения о наличии зависимости между количеством тромбоцитов и риском тромбозов на фоне терапии ромиплостимом (Gernsheimer et al., 2010). Хотя соответствующие данные на момент развития НЯ были доступны не во всех случаях (15 из 25), более чем в половине эпизодов количество тромбоцитов до развития тромбоза составляло  $< 200 \times 10^9/\text{л}$ . Эти данные являются слишком ограниченными, не позволяя сделать обоснованные выводы о роли использования средств резервной терапии, поскольку у 7 пациентов тромбозы были зафиксированы в течение 2 мес после использования препаратов резерва. Все использовавшиеся препараты резерва (иммуноглобулин, преднизон, даназол и дексаметазон) приводят к развитию тромбозов на фоне



**Рис. 5.** Процент пациентов, использовавших препарат резерва в течение каждого из периодов длительностью 12 нед. Все дополнительные препараты, использовавшиеся по поводу ИТП (отличные от ромиплостима), регистрировались как препарат резерва вне зависимости от того, определялись ли они как таковые исследователем или нет. Любое повышение дозы параллельно использовавшихся средств терапии ИТП (например, принимавшегося ежедневно преднизона) также расценивалось как терапия резерва

повышения количества тромбоцитов (последнее также наблюдалось и в текущем исследовании).

Результаты анализа костного мозга, полученные в настоящем исследовании, соответствовали данным других исследований о том, что использование ромиплостима может ассоциироваться с умеренным и обратимым повышением концентрации ретикулина в костном мозге у ряда больных ИТП, что может не сопровождаться развитием других признаков клинически значимых изменений костного мозга (Kuter et al., 2009; Rodeghiero et al., 2012). Следует отметить, однако, что текущее исследование не было спланировано для оценки влияния ромиплостима на концентрацию ретикулина в костном мозге, и лишь небольшому числу пациентов были выполнены исследования костного мозга. Умеренное, но доброкачественное повышение концентрации ретикулина также отмечалось при использовании элтромбопага (Byrnes et al., 2011, 2012), что свидетельствовало о том, что отложения ретикулина могут быть характерны для использования препаратов данного класса. В настоящее время имеется лишь ограниченная информация, однако было высказано предположение о том, что для оценки степени выраженности и частоты отложений ретикулина (и коллагена) при использовании обоих препаратов необходимы дополнительные исследования, которые на настоящий момент не завершены.

Большинство геморрагических эпизодов имели легкую или среднюю степень тяжести, и их частота или степень выраженности не увеличивались со временем. Скорректированная по длительности терапии частота геморрагических эпизодов в данном исследовании (2,75/100 пациенто-недель) была сравнима

с показателем, зафиксированным в сравнительном исследовании использования ромиплостима и стандартной терапии (3,56/100 пациенто-неделя) (Kuter et al., 2010), и ниже, нежели у пациентов, получавших только стандартную терапию (5,02/100 пациенто-неделя) (Kuter et al., 2010). Представлялось трудным оценить причинно-следственную связь между развитием геморрагических эпизодов и количеством тромбоцитов (данные значения не во всех случаях имелись на момент развития геморрагического эпизода), однако представлялось, что большинство геморрагических эпизодов были зафиксированы при количестве тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ , а большинство клинически значимых ( $\geq$  III степени) геморрагических эпизодов отмечались при количестве тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ . Эти данные соответствуют результатам других исследований использования агонистов рецепторов ТПО и у больных ИТП (Page et al., 2007; Gernsheimer et al., 2010; Cheng et al., 2011).

Продукция нейтрализующих антител к ромиплостиму была зафиксирована только у 2 пациентов, и ни в одном из случаев данные антитела не обладали перекрестной реактивностью к эндогенному ТПО. Это позволяет высказать предположение о том, что длительное использование ромиплостима не приводит к продукции клинически значимых антител, что наблюдалось ранее при использовании рекомбинантных ТПО (Li et al., 2001).

У подавляющего большинства пациентов на фоне терапии ромиплостимом отмечался ответ тромбоцитов (т.е. повышение показателя  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ), который сохранялся на протяжении  $> 92$  % периода их участия в исследовании. В рамках апостериорного анализа корреляций была продемонстрирована отрицательная корреляция между длительностью течения ИТП и медианой процента длительности наблюдения в исследовании, когда отмечался ответ тромбоцитов. Хотя пациенты, страдавшие заболеванием в течение периода большей длительности, отвечали на терапию ромиплостимом на протяжении  $> 75$  % периода наблюдения, медиана данного показателя была достоверно ниже среди пациентов, страдавших заболеванием на протяжении более 3 лет (82 %), нежели среди страдавших данным заболеванием в течение более короткого периода (95 %). Настоящее исследование не планировалось для оценки данной зависимости, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с целью определения того, является ли данная зависимость от длительности заболевания истинной либо обусловлена другими факторами, ассоциированными с длительностью течения ИТП (например, перенесенной спленэктомией).

Медиана количества тромбоцитов в течение исследования оставалась стабильной без значительного повышения дозы ромиплостима (в отсутствие тахифилаксии) на фоне неуклонного снижения потребности в использовании одновременных средств терапии

ИТП либо препаратов резерва. При анализе зависимости дозы ромиплостима от когорты (см. рис. 4б) было показано, что во всех когортах доза препарата оставалась относительно постоянной, будучи более высокой у пациентов когорты 1. Это обстоятельство может быть обусловлено одним или несколькими из следующих факторов: пациенты когорты 1 находились в более старшем возрасте, имели более низкие исходные значения количества тромбоцитов, более высокую частоту спленэктомии и характеризовались большей вероятностью отсутствия успеха, т.е. имели в анамнезе более 4 предыдущих линий терапии. У этих пациентов также отмечалось повышение частоты серьезных НЯ, зафиксированных на фоне лечения, по сравнению с больными других когорт, однако представляется неясным, обусловлено ли это обстоятельство более высокой дозой ромиплостима либо характеристиками основного заболевания.

Продемонстрированные на большом числе пациентов безопасность и эффективность самостоятельных введений ромиплостима на протяжении длительного периода времени свидетельствуют о возможности применения данного подхода в общей популяции больных ИТП. Возможность самостоятельного введения ромиплостима на дому (пациентом или ухаживающим за ним лицом) значительно расширяет возможности получения данного препарата для большинства пациентов.

Девять пациентов смогли полностью отменить терапию ромиплостимом, несмотря на сохранение количества тромбоцитов на уровне  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении до 3,2 года после введения последней дозы препарата (Bussel et al., 2011). Как минимум 3 других пациента, принимавших участие в более ранних клинических исследованиях, также оказались способны прекратить использование ромиплостима после завершения курса терапии в период от 6 мес до 4,5 лет и поддерживать количество тромбоцитов на уровне  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении от 9 мес до 4,5 лет после введения последней дозы препарата (Newland et al., 2011). Это свидетельствует о том, что ряду пациентов может не требоваться проведения терапии ромиплостимом в течение длительного периода. Настоящее исследование не было предназначено для специальной оценки данного феномена, однако число пациентов, способных прекратить использование ромиплостима, поддерживая при этом адекватные значения количества тромбоцитов, возможно, недооценено.

Был выполнен анализ в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе спленэктомии для ряда конечных точек. Как у пациентов, имевших в анамнезе спленэктомию, так и у не имевших в анамнезе данного вмешательства регистрировалась высокая частота ответов на терапию при низкой частоте НЯ, однако у пациентов, перенесших спленэктомию, результаты были несколько хуже по сравнению с больными, не имевшими данного вмешательства в анамнезе. Напри-

мер, медиана процента времени от общего периода участия в исследовании, в течение которого поддерживался ответ тромбоцитов, составляла 95 % у пациентов, не перенесших спленэктомию, против 67 % у больных, имевших в анамнезе данное вмешательство. Пациенты, перенесшие спленэктомию, также характеризовались меньшей вероятностью повышения количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  во время какого-либо из визитов исследования и имели несколько более высокие значения частоты НЯ (в том числе связанных с применением препарата). В то же время частота летальных исходов у пациентов, перенесших спленэктомию, не была выше. Эти различия клинических исходов наблюдались в более ранних исследованиях ромиплостима (Kuter et al., 2008), однако в настоящее время неясно, обусловлены ли эти различия меньшей эффективностью ромиплостима у пациентов, перенесших спленэктомию, либо, что, как мы полагаем, более вероятно, тем фактом, что спленэктомию с большей вероятностью выполняется у больных, страдающих более тяжелой формой заболевания.

Клинические исследования другого стимулятора тромбопоэза (эльтромбопага) у больных ИТП подтвердили многие данные, полученные при использовании ромиплостима (Bussel et al., 2007, 2009b; Cheng et al., 2011). Они свидетельствуют о том, что данный новый класс препаратов занимает важное место в лечении ИТП.

Основными достоинствами настоящего исследования являются значительная популяция пациентов (более чем в 2 раза превышающая аналогичный показатель в предшествующих исследованиях) и большая длительность терапии. Включение различных когорт пациентов с разными клиническими характеристиками также является преимуществом исследования, поскольку позволяет проведение анализа в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе спленэктомии и длительности ИТП. Также важным достоинством данного исследования была возможность самостоятельного введения препарата пациентами, что позволило всесторонне оценить применимость этого ценного подхода в лечении.

Наиболее значимым ограничением настоящего исследования является тот факт, что оно было открытым и неконтролируемым. Кроме того, все пациенты принимали участие в предыдущих исследованиях использования ромиплостима при ИТП, и многие из них были включены в это исследование, поскольку у них уже был достигнут эффект на фоне терапии данным препаратом либо они надеялись на это (если они ранее были распределены для получения плацебо). В результате данное исследование преимущественно оценивало эффекты длительной терапии ромиплостимом у пациентов, у которых ранее был достигнут ответ на терапию данным препаратом, и они хорошо переносят ее в течение периода, достигавшего 6–12 мес. Следует отметить, однако, что хорошая переносимость

и высокая эффективность на фоне использования препарата в стабильной дозе были продемонстрированы также в рамках ретроспективного анализа группы последовательных пациентов, не получавших ранее терапии и принимавших ромиплостим на протяжении 2 лет в рамках программы благотворительного использования данного препарата (Khellaf et al., 2011). В рамках этого ретроспективного исследования 74 % пациентов достигли повышения количества тромбоцитов до уровня  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  и в 2 раза большего относительно исходной оценки (Khellaf et al., 2011). Другим ограничением настоящего исследования являлось отсутствие верхнего предела количества тромбоцитов на момент включения в эту последнюю и наиболее крупную когорту пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомии. Кроме того, оценка зависимости между количеством тромбоцитов и определенными событиями (в частности, кровотечениями и использованием препаратов резерва) была несовершенной ввиду того, что значения количества тромбоцитов чаще были получены не в день развития геморрагических эпизодов от легкой до средней степени тяжести, а регистрировались на протяжении до 4 нед после развития данного события (поскольку большинство пациентов вводили ромиплостим на дому и наблюдались с периодичностью 1 раз в 4 нед).

В заключение следует отметить, что в данном исследовании были получены данные о безопасности и эффективности использования ромиплостима на протяжении более 600 пациенто-лет. Было показано, что возможно сохранение эффективности ромиплостима на фоне его непрерывного использования в стабильной дозе на протяжении до 5 лет в виде поддержания постоянного количества тромбоцитов, при низкой частоте кровотечений и низкой потребности в одновременном использовании дополнительных средств, а также вариантов экстренной терапии ИТП. Препарат был эффективен как у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомии, так и у перенесших данное вмешательство. Показано, что использование ромиплостима ассоциируется с низкой частотой НЯ, связанных с применением данного препарата, которая была приблизительно одинакова в различных исследованиях. НЯ являлись преимущественно клиническими, имели легкую степень тяжести, и их частота и степень выраженности не возрастали по мере увеличения длительности терапии; кроме того, по мере удлинения периода терапии новых видов НЯ не было зарегистрировано. В настоящее время предстоит выяснить подробные патофизиологические механизмы влияния ромиплостима на риск тромбозов и продукцию ретикулина в костном мозге. Соответствующие исследования в настоящее время продолжаются.

#### Благодарности

Данное исследование выполнялось при поддержке компании Amgen Inc. Susanna Mac, являющаяся со-

трудником компании Amgen Inc., и Amy Lindsay, являющаяся коммерческим консультантом компании Amgen Inc., осуществляли помощь в подготовке рукописи. Авторы благодарят исследователей, координаторов, медицинских сестер, пациентов и членов их семей за бесценный вклад в проведение настоящего исследования.

**Сведения о потенциальном конфликте интересов**

Д.Дж. Кутер являлся консультантом и получал поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Pfizer, Shionogi, ONO и Eisai Inc. Дж.Б. Бассел получал поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., Cangene, GlaxoSmithKline, Genzyme, IgG of America, Immunomedics, Ligand, Eisai Inc., Shionogi и Sysmex; члены его семьи являются владельцами акций компаний Amgen Inc. и GlaxoSmithKline; он принимал участие в работе консультативных комитетов компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Ligand, Shionogi и Eisai Inc. и являлся консультантом компании Portola. Э. Ньюленд являлся консультантом, получал гонорары от компаний Amgen Inc. и GlaxoSmithKline и поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., Eisai, GlaxoSmithKline и Octapharma. Р.М. Лайонс являлся консультантом, получал поддержку своих научных исследований и принимал участие в работе консультативного комитета компании Amgen Inc. Дж. Вассер являлся консультантом Amgen Inc. и принимал участие

в работе консультативного комитета компании Amgen. Ж.-Ф. Виллард принимал участие в работе консультативного комитета и являлся докладчиком на симпозиумах, организованных компаниями Amgen Inc. и GlaxoSmithKline. М. Руммель являлся консультантом и получал гонорары от компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Roche и Mundipharma, а также поддержку своих научных исследований от компаний Roche и Mundipharma. К. Ни и С. Жун являются сотрудниками и владельцами акций компании Amgen Inc.

**Вклад авторов в подготовку статьи**

Все авторы внесли вклад в сбор, анализ и интерпретацию данных, а также подготовку рукописи статьи. Д.Дж. Кутер также внес вклад в разработку дизайна исследования.

**Дополнительная информация**

Дополнительная подтверждающая информация представлена в онлайн-версии настоящей статьи:

- Рисунок S1. Частота и степень тяжести геморрагических эпизодов.
- Таблица S1. Принципы коррекции дозы.
- Таблица S2. Летальные исходы, отмечавшиеся в течение исследования.
- Таблица S3. Геморрагические эпизоды, отмечавшиеся минимум у 5 пациентов.
- Таблица S4. Пациенты, имевшие нейтрализующие антитела к ромиплостиму.

**ЛИТЕРАТУРА**

Ballem, P.J., Segal, G.M., Stratton, J.R., Gernsheimer, T., Adamson, J.W. & Slichter, S.J. (1987) Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *Journal of Clinical Investigation*, 80, 33–40.

Bottiger, L.E. & Westerholm, B. (1972) Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. *Acta Medica Scandinavica*, 191, 535–540.

Brynes, R., Orazi, S., Verma, S., Brainsky, A., Bailey, C. & Bakshi, K. (2011) Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with eltrombopag – data from the EXTEND study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118, 528.

Brynes, R., Orazi, A., Wong, R., Bakshi, K., Bailey, C. & Brainsky, A. (2012) A longitudinal prospective study evaluating the effects of eltrombopag treatment on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia: interim analysis at 1 year. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 120, 2195.

Bussel, J.B., Kuter, D.J., George, J.N., McMillan, R., Aledort, L.M., Conklin, G.T., Lichtin, A.E., Lyons, R.M., Nieva, J., Wasser, J.S., Wiznitzer, I., Kelly, R., Chen, C.F. & Nichol, J.L. (2006) AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *New England Journal of Medicine*, 355, 1672–1681.

Bussel, J.B., Cheng, G., Saleh, M.N., Psaila, B., Kovaleva, L., Meddeb, B., Kloczko, J., Hassani, H., Mayer, B., Stone, N.L., Arning, M., Provan, D. & Jenkins, J.M. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 357, 2237–2247.

Bussel, J.B., Kuter, D.J., Pullarkat, V., Lyons, R.M., Guo, M. & Nichol, J.L. (2009a) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 113, 2161–2171.

Bussel, J.B., Provan, D., Shamsi, T., Cheng, G., Psaila, B., Kovaleva, L., Salama, A., Jenkins, J.M., Roychowdhury, D., Mayer, B., Stone, N. & Arning, M. (2009b) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 373, 641–648.

Bussel, J., Rodeghiero, F., Lyons, R., Firstenberg, B., Joseph, J., Kessler, C., Terriou, L., Stasi, R., Chang, P. & Jun, S. (2011) Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118, 3281.

Chang, M., Nakagawa, P.A., Williams, S.A., Schwartz, M.R., Imfeld, K.L., Buzby, J.S. & Nugent, D.J. (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*, 102, 887–895.

Cheng, G., Saleh, M. N., Marcher, C., Vasey, S., Mayer, B., Aivado, M.,

- Arning, M., Stone, N.L. & Bussel, J.B. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 377, 393–402.
- Cines, D.B. & Bussel, J.B. (2005) How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*, 106, 2244–2251.
- George, J.N., Woolf, S.H., Raskob, G.E., Wasser, J.S., Aledort, L.M., Ballem, P.J., Blanchette, V.S., Bussel, J.B., Cines, D.B., Kelton, J.G., Lichtin, A.E., McMillan, R., Okerbloom, J.A., Regan, D.H. & Warrier, I. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 88, 3–40.
- Gernsheimer, T.B., George, J.N., Aledort, L.M., Tarantino, M.D., Sunkara, U., Matthew Guo, D. & Nichol, J.L. (2010) Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 1372–1382.
- Karpatkin, S. (1997) Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 349, 1531–1536.
- Kelton, J.G. & Gibbons, S. (1982) Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 8, 83–104.
- Khellaf, M., Michel, M., Quittet, P., Viillard, J.F., Alexis, M., Roudot-Thoraval, F., Cheze, S., Durand, J.M., Lefrere, F., Galicier, L., Lambotte, O., Panelatti, G., Slama, B., Damaj, G., Sebahoun, G., Gyan, E., Delbrel, X., Dhedin, N., Royer, B., Schleinitz, N., Rossi, J.F., Mahevas, M., Languille, L., Bierling, P. & Godeau, B. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*, 118, 4338–4345.
- Kuter, D.J. (2009) Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annual Review of Medicine*, 60, 193–206.
- Kuter, D.J., Bussel, J.B., Lyons, R.M., Pullarkat, V., Gernsheimer, T.B., Senecal, F.M., Aledort, L.M., George, J.N., Kessler, C.M., Sanz, M.A., Liebman, H.A., Slovick, F.T., de Wolf, J.T., Bourgeois, E., Guthrie, T.H. Jr, Newland, A., Wasser, J.S., Hamburg, S.I., Grande, C., Lefrere, F., Lichtin, A.E., Tarantino, M.D., Terebello, H.R., Viillard, J.F., Cuevas, F.J., Go, R.S., Henry, D.H., Redner, R.L., Rice, L., Schipperus, M.R., Guo, D.M. & Nichol, J.L. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 371, 395–403.
- Kuter, D.J., Mufti, G.J., Bain, B.J., Hasserjian, R.P., Davis, W. & Rutstein, M. (2009) Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*, 114, 3748–3756.
- Kuter, D., Rummel, M., Boccia, R., Macik, B.G., Pabinger, I., Selleslag, D., Rodeghiero, F., Chong, B.H., Wang, X. & Berger, D.P. (2010) Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 363, 1889–1899.
- Kuter, D.J., Mathias, S.D., Rummel, M., Mandanas, R., Giagounidis, A.A., Wang, X. & Deuson, R.R. (2012) Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *American Journal of Hematology*, 87, 558–561.
- Li, J., Yang, C., Xia, Y., Bertino, A., Glaspy, J., Roberts, M. & Kuter, D.J. (2001) Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, 98, 3241–3248.
- McMillan, R. (1981) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 304, 1135–1147.
- McMillan, R., Wang, L., Tomer, A., Nichol, J. & Pistillo, J. (2004) Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*, 103, 1364–1369.
- Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L. Jr & Crowther, M.A. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117, 4190–4207.
- Newland, A., Caulier, M.T., Kappers-Klunne, M., Schipperus, M.R., Lefrere, F., Zwaginga, J.J., Christal, J., Chen, C.F. & Nichol, J.L. (2006) An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 135, 547–553.
- Newland, A., Cervinek, L., Eggermann, J., Lefrere, F. & Kreutzbauer, G. (2011) Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim – four European case studies. *Haematologica*, 96 (Suppl. 2), 98, abstract 237.
- Page, L.K., Psaila, B., Provan, D., Michael Hamilton, J., Jenkins, J.M., Elish, A.S., Lesser, M.L. & Bussel, J.B. (2007) The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British Journal of Haematology*, 138, 245–248.
- Provan, D., Stasi, R., Newland, A.C., Blanchette, V.S., Bolton-Maggs, P., Bussel, J.B., Chong, B.H., Cines, D.B., Gernsheimer, T.B., Godeau, B., Grainger, J., Greer, I., Hunt, B.J., Imbach, P.A., Lyons, G., McMillan, R., Rodeghiero, F., Sanz, M.A., Tarantino, M., Watson, S., Young, J. & Kuter, D.J. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 115, 168–186.
- Rodeghiero, F., George, J., Rummel, M., Anderson, D., Chong, B., Boda, Z., Hellmann, A., Wang, X. & Woodard, P. (2012) Results from a phase IV open-label study evaluating changes in bone marrow morphology in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients receiving romiplostim: analysis of the 1-year romiplostim cohort. *Haematologia*, 97, 611.
- Venna, N., Gonzalez, R.G. & Camelo-Piragua, S.I. (2010) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11–2010. A 69-year-old woman with lethargy, confusion, and abnormalities on brain imaging. *New England Journal of Medicine*, 362, 1431–1437.

## Программируемая клеточная смерть тромбоцитов при их сверхактивации

Е.О. Артеменко<sup>1,2</sup>, А.Н. Свешникова<sup>1,2</sup>, М.А. Пантелеев<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

**Контакты:** Михаил Александрович Пантелеев [mapanteleev@yandex.ru](mailto:mapanteleev@yandex.ru)

Программируемая клеточная смерть — это гибель клетки по строго определенному механизму с возможностями воздействия на него и, за счет этого, управления самой гибелью, в том числе с помощью фармакологических препаратов. Сейчас выделяют довольно много различных типов клеточной смерти, однако только 2 основных из них на данный момент достаточно полно охарактеризованы: апоптоз и программируемый некроз. Тромбоциты являются одним из ключевых участников процесса свертывания крови в организме. При их критической агонист-индуцируемой активации происходит появление группы тромбоцитов, экспонирующих фосфатидилсерин (ФС), с характерными признаками программируемой клеточной смерти. Такая сверхактивация тромбоцитов, сопровождающаяся последующей гибелью клетки, является не до конца охарактеризованным клеточным процессом. Мы рассматриваем сверхактивацию тромбоцитов в сравнении с основными известными типами гибели клетки, поскольку группа экспонирующих ФС тромбоцитов имеет большое значение для процессов свертывания крови, на несколько порядков ускоряя реакции плазменного свертывания, и важна для формирования тромба.

**Ключевые слова:** программируемая клеточная смерть, свертывание крови, сверхактивация тромбоцитов, фосфатидилсерин

### Programmed cell death of platelets during their overactivation

E.O. Artemenko<sup>1,2</sup>, A.N. Sveshnikova<sup>1,2</sup>, M.A. Panteleev<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University

Programmed cell death — it is a cell death by a strictly defined mechanism with possible impact on him and, due to this, the death control, including using of pharmacological agents. Currently known many different types of cell death, but only two basic types of cell death are adequately characterized: apoptosis and programmed necrosis. Platelets are one of the key components of the blood clotting process. A group of platelets, exposing phosphatidylserine (PS), with the programmed cell death characteristics appears at their critical agonist-induced activation. This overactivation of platelets accompanied by subsequent cell death is not completely characterized cellular processes. We view the platelets overactivation in comparison with the main known types of cell death because the platelets group exposing PS is important for blood coagulation processes, accelerating by several orders the plasma coagulation, and important for the thrombus formation.

**Key words:** programmed cell death, coagulation, overactivation of platelets, phosphatidylserine

#### Программируемая клеточная гибель

В организме в норме физиологическая гибель клеток контролируется специальным генетически запрограммированным механизмом. Целью этого процесса является уничтожение нежелательных клеток, что реализуется в следующих 3 случаях [1]: 1) при развитии организма и для поддержания его гомеостаза; 2) в качестве защитного механизма; 3) в процессе старения. В многоклеточных организмах такую запрограммированную гибель с характерными морфологическими изменениями называют термином «апоптоз». Долгое время считали, что апоптоз является единственным программируемым типом клеточной смерти, однако сейчас номенклатурный комитет по клеточной смерти (NCCD, Nomenclature Committee on Cell Death) выделяет более десятка типов регулируемой клеточной гибели, ориентируясь уже не столько на их морфологические признаки, сколько на реализующиеся моле-

кулярные механизмы [2]. На настоящий момент описаны типы клеточной гибели, такие как: апоптоз (тип I); клеточная смерть, ассоциированная с аутофагией (тип II); некроз или онкоз (тип III), аноикоз, митотическая катастрофа, эксайтотоксичность, валлеровская дегенерация и ороговение кожи [3]. Насколько все эти процессы клеточной смерти являются запрограммированными и регулируемые с помощью фармакологических препаратов, на данный момент остается неясным. Однако наиболее изученными и потенциально регулируемые на сегодня остаются 2 основных типа клеточной гибели — это апоптоз и программируемый некроз.

#### Апоптоз

Апоптотические клетки имеют типичные, хорошо известные морфологические изменения, такие как пузырение плазматической мембраны, конденсация хро-

матина, кариорексис и формирование апоптотических телец [4]. Существует несколько основных критериев, которые являются характерными для апоптотического типа гибели: отличная от некроза кинетика экспозиции фосфатидилсерина (ФС) на внешнем слое мембраны, отличные от некроза изменения в проницаемости митохондриальной мембраны, высвобождение митохондриальных белков в межмембранное пространство, зависимость гибели клетки от активации специфических цистеиновых протеиназ каспаз и специфическое ферментативное расщепление ДНК клетки [5]. Идентификация этих морфологических и биохимических признаков при наблюдаемой гибели клетки позволяет отличить апоптоз от некроза и других типов клеточной смерти.

С точки зрения биохимии апоптоз – это совокупность типов клеточной смерти, объединенных морфологическими признаками и зависящих от специальных ферментов – каспаз [6]. Апоптоз может запускаться как в результате внешнего сигнала (это так называемый апоптоз, запускаемый «снаружи» клетки через специальные сигнальные рецепторы, которые обычно называют «рецепторами смерти»), так и изнутри клетки (апоптоз, запускаемый по «внутреннему пути», который связан с угнетением функционирования митохондрий).

Апоптоз по «внешнему пути» происходит при воздействии на клетки таких стимулов, как фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ), TNF-подобный апоптоз-индуцирующий лиганд (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) и др. [7]. Данные лиганды связываются со своими специфическими рецепторами на мембране клетки (например, TNF- $\alpha$  связывается с соответствующим рецептором TNF-R1), что приводит к взаимодействию различных адапторных молекул с цитоплазматической частью соответствующего рецептора и запуску дальнейшего внутриклеточного сигнала, одним из ключевых элементов которого является активация каспаз [8].

Апоптоз по «внутреннему пути» может вызываться рядом различных воздействий на клетку и регулируется через митохондрии. Вследствие угнетения функций митохондрий, которое может происходить в результате различных процессов, протекающих в митохондриях (например, при перепроизводстве активных форм кислорода), происходит ряд сигнальных событий, которые в итоге приводят к открытию митохондриальных пор. В результате этого происходит выход ряда специальных регулирующих апоптоз белков из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль клетки, в частности цитохрома *c*, что приводит к активации каспаз [9] и запускает последующий процесс апоптотической гибели клетки.

Пути внутриклеточной сигнализации после активации каспаз и до появления ФС на мембране клетки и других протекающих морфологических изменений пока мало изучены.

### *Программируемый некроз*

В нормально функционирующем организме большинство клеток гибнут по апоптотическому пути, однако гибель клеток может происходить и по другим механизмам, и на 2-м месте по распространенности стоит некротический путь. Он характеризуется быстрым разбуханием клетки, результатом подобного разбухания является разрыв плазматической мембраны и нарушение целостности внутриклеточных органелл [10]. Некроз давно был охарактеризован как результат крайнего физико-химического стрессорного воздействия на клетку, такого как нагревание, осмотический шок, механический стресс, замораживание и оттаивание, высокие концентрации перекиси водорода и др. При таких условиях гибель клетки происходит очень быстро благодаря прямому грубому воздействию стрессорных факторов, и поэтому этот процесс гибели клеток был описан как случайный и неконтролируемый [5]. Однако позднее было показано, что многие различные клеточные стимулы (TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , истощение аденозинтрифосфата, ишемия) способны вызывать некротический процесс, который определенными своими процессами и сигнальными событиями напоминает истинную программу клеточной гибели и который можно контролировать [11].

В отличие от апоптоза в программируемом некрозе (некроптозе) не участвуют цистеиновые протеиназы каспазы. В отсутствие активации каспаз гибель клетки может протекать по механизму программируемого некроза [12]. Программируемый некроз также запускается в результате воздействия ряда физиологических лигандов на клеточные рецепторы, например действия TNF- $\alpha$  на TNF-R1. Основными регуляторами клеточной гибели в случае программируемого некроза являются киназы семейства RIP (receptor interacting protein), которые, помимо некроптоза, также могут быть вовлечены и в регуляцию апоптотического типа гибели [12]. После активации соответствующего рецептора его лигандом специальный «домен смерти» RIP1-киназы связывается с соответствующим цитоплазматическим доменом активированного «рецептора смерти» (например, TNF-R1) в результате чего происходит фосфорилирование RIP1-киназы и запускается программа некроптоза [13].

### *Клеточная смерть, ассоциированная с аутофагией*

Значительный интерес сейчас привлекает еще один тип клеточной смерти: клеточная гибель, ассоциированная с аутофагией. Клетки, подвергающиеся клеточной гибели, ассоциированной с аутофагией, характеризуются присутствием характерных для аутофагии специфических мембранных вакуолей. В то время как апоптоз отвечает за физиологическую гибель клеток в организме, аутофагия является одним из важнейших механизмов, ответственных за выживание клеток. Клеточная смерть, ассоциированная с аутофагией, активируется в клетках, испытывающих отсутствие

питательных веществ или ростовых факторов. Когда клеточный стресс является продолжительным, то клеточная смерть может реализоваться по механизму как самой ассоциированной с аутофагией гибели, так может сдвинуться и в сторону апоптотического или некротического типа гибели [14]. Пути регуляции гибели, ассоциированной с аутофагией, еще недостаточно изучены, однако известно, что мутации в генах семейства Atg подавляют аутофагию и связанную с ней клеточную смерть [15], что позволяет в дальнейшем искать пути регуляции данного типа клеточной смерти.

### **Прокоагулянтные тромбоциты и их гибель при сверхактивации**

Тромбоциты – безъядерные клетки крови, основной функцией которых является остановка кровотечения, однако тромбоциты также участвуют в иммунном ответе организма [16] и процессах регенерации тканей [17]. Тромбоциты представляют собой самые мелкие форменные элементы крови, имеющие форму диска в неактивированном состоянии. Физиологическая гибель тромбоцитов в организме происходит в 2 основных случаях: при удалении тромбоцитов из кровотока в процессе обновления клеток крови и при их сверхактивации, когда формируются прокоагулянтные тромбоциты, играющие важную роль в процессе свертывания крови. Оба процесса имеют особенности, характерные для программируемой клеточной гибели.

В последние годы изучение механизмов активации тромбоцитов ведется очень активно в связи с тем, что система активации тромбоцитов, которая играет важнейшую роль в гемостазе и тромбозе, изучена недостаточно. Довольно долго считали, что тромбоциты при формировании тромба из неактивированного состояния (в котором они циркулируют в кровотоке) переходят в единственное активированное состояние. Однако в 2002 г. был предложен пересмотр всей концепции активации тромбоцитов в связи с обнаружением активированных тромбоцитов, имеющих высокую концентрацию ФС на внешнем слое мембраны, в противоположность остальным, где количество этого фосфолипиды после активации почти не изменяется [18]. Такие тромбоциты, имеющие на своей внешней поверхности мембраны ФС, были потом названы прокоагулянтными, поскольку было показано, что присутствие ФС на мембранах активированных тромбоцитов ускоряет важнейшие реакции свертывания на несколько порядков [19] и, таким образом, является крайне важным для гемостаза. Природа прокоагулянтных тромбоцитов стала предметом многочисленных исследований [20], однако механизмы появления ФС на внешнем слое плазматической мембраны изучены слабо. Прокоагулянтные тромбоциты морфологически представляют собой клетки округлой формы, что предположительно связано с кардинальной перестройкой их цитоскелета. Такие тромбоциты характеризуются рядом свойств, которые их принципи-

ально отличают от неактивированных и активированных непрокоагулянтных тромбоцитов: высокая концентрация кальция в цитозоле клетки [21], отсутствие активной формы интегрина  $\alpha_{IIb}\beta_3$  на поверхности таких тромбоцитов [22], неспособность связывать фибриноген [23], неспособность к агрегации [23] и др. Экспозиция ФС на мембране активированного тромбоцита сопровождается потерей целостности плазматической мембраны тромбоцита и гибелью клетки, механизмы которых до сих пор неясны.

### **К какому типу относится смерть тромбоцитов?**

На сегодняшний день нет единого мнения по поводу типа клеточной гибели, который реализуется при сверхактивации тромбоцитов. Долгое время считали, что гибель тромбоцита при его сверхактивации протекает по апоптотическому механизму, поскольку некоторые исследования предполагали участие каспаз – цистеиновых протеиназ, играющих ключевую роль в апоптозе, – в формировании таких тромбоцитов [24]. Однако в последнее время появляется все больше данных, что гибель сверхактивированных тромбоцитов не является апоптозом, а протекает по некротическому типу [25].

Проведем сравнение основных характерных признаков, присущих апоптозу и некрозу: 1) апоптоз является длительным процессом и занимает порядка нескольких часов, в то время как некроз протекает за считанные минуты; 2) апоптоз контролируется активацией цистеиновых протеиназ каспаз, в то время как регулируемый некроз контролируется RIP-киназой; 3) при апоптозе происходит формирование апоптотических телец, в то время как при некрозе – нет; 4) апоптоз зависит от кальциевой сигнализации [26], но не сопровождается значительным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, в то время как некроз ассоциирован с резким увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция [27]; 5) активация кальпаина является характерным признаком некроза, хотя есть данные о том, что кальпаин может быть задействован и в апоптозе [28].

Рассмотрим характерные особенности, присущие сверхактивации тромбоцитов и формированию ими прокоагулянтной субпопуляции: 1) формирование прокоагулянтной субпопуляции протекает очень быстро – за несколько минут; 2) появление ФС на внешней мембране тромбоцитов, по данным последних исследований, является независимым от активации каспаз; 3) экспозиция ФС сопровождается отшнуровыванием микровезикул от поверхности прокоагулянтных тромбоцитов; 4) экспозиция ФС сопровождается деградацией некоторых цитоскелетных белков; 5) прокоагулянтная субпопуляция активированных тромбоцитов характеризуется высоким содержанием ионов внутриклеточного кальция; 6) формирование прокоагулянтной субпопуляции сопряжено с активацией кальпаи-

на, который контролирует деградацию цитоскелетных белков и образование микровезикул.

Таким образом, анализ характерных признаков сверхактивации тромбоцита приводит к тому, что гибель тромбоцита, сопровождающую его сверхактивацию, нельзя отнести ни к апоптозу, ни к программируемому некрозу, поскольку она имеет ряд признаков, характерных как для апоптоза, так и для некроза. Однако удаление тромбоцитов из кровотока осуществляется классическим апоптотическим путем [29], кроме того, ряд исследований указывает на то, что при хранении тромбоцитов в виде тромбоконцентратов также происходит их постепенная гибель по механизму апоптоза [30].

### Заключение

Все эти данные позволяют предположить, что в тромбоцитах есть не только одна программа клеточной гибели, реализующаяся при апоптозе в ходе старения или хранения *in vitro*, но и другая, которая реализуется

при их переходе в прокоагулянтное сверхактивированное состояние. В отличие от других видов клеточной смерти, ее задачей является не уничтожение клетки само по себе, а быстрый перевод ее в качественно новое состояние, в котором она обладает уникальными гемостазиологическими качествами. Эта программа использует ряд механизмов, характерных для клеточной гибели, но является нестандартной, не относимой однозначно к классическому апоптозу или некрозу. Выявление механизмов, лежащих в ее основе, имеет фундаментальное значение для понимания феномена клеточной смерти в целом и может привести к разработке новых терапевтических стратегий и антитромботических препаратов.

*Работа авторов поддержана стипендией Президента РФ СП-6064.2013.4, грантом РФФИ № 13-04-00401-а и программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».*

## ЛИТЕРАТУРА

- Vaux D.L., Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(6):2239–44.
- Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M. et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* 2012;19(1):107–20.
- Kroemer G., El-Deiry W.S., Golstein P. et al.; Nomenclature Committee on Cell Death. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 2005;12 Suppl 2:1463–7.
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239–57.
- Krysko D.V., Vanden Berghe T., D'Herde K., Vandenabeele P. Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. *Methods* 2008;44(3):205–21.
- Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(3):231–41.
- Han S.I., Kim Y.S., Kim T.H. Role of apoptotic and necrotic cell death under physiologic conditions. *BMB Rep* 2008;41(1):1–10.
- Gross A., Yin X.M., Wang K. et al. Caspase cleaved BID targets mitochondria and is required for cytochrome c release, while BCL-XL prevents this release but not tumor necrosis factor-R1/Fas death. *J Biol Chem* 1999;274(2):1156–63.
- Liu X., Kim C.N., Yang J. et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome C. *Cell* 1996;86(1):147–57.
- Majno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146(1):3–15.
- Vanden Berghe T., Declercq W., Vandenabeele P. NADPH oxidases: new players in TNF-induced necrotic cell death. *Mol Cell* 2007;26(6):769–71.
- Declercq W., Vanden Berghe T., Vandenabeele P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival. *Cell* 2009;138(2):229–32.
- Zhang D., Lin J., Han J. Receptor-interacting protein (RIP) kinase family. *Cell Mol Immunol* 2010;7(4):243–9.
- Maiuri M.C., Zalckvar E., Kimchi A., Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(9):741–52.
- Denton D., Nicolson S., Kumar S. Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts. *Cell Death Differ* 2012;19(1):87–95.
- Duerschmied D., Bode C., Ahrens I. Immune functions of platelets. *Thromb Haemost* 2014;112(4):678–91.
- Kaltalioglu K., Coskun-Cevher S. A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *Int J Dermatol* 2014 Oct 14. [Epub ahead of print].
- Dale G.L., Friese P., Batar P. et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature* 2002;415(6868):175–9.
- Mann K.G., Nesheim M.E., Church W.R. et al. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990;76(1):1–16.
- Dale G.L. Coated-platelets: an emerging component of the procoagulant response. *J Thromb Haemost* 2005;3(10):2185–92.
- Topalov N.N., Kotova Y.N., Vasil'ev S.A., Pantelev M.A. Identification of signal transduction pathways involved in the formation of platelet subpopulations upon activation. *Br J Haematol* 2012;157(1):105–15.
- Mattheij N.J., Gilio K., van Kruchten R. et al. Dual mechanism of integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  closure in procoagulant platelets. *J Biol Chem* 2013;288(19):13325–36.
- Yakimenko A.O., Verholomova F.Y., Kotova Y.N. et al. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J* 2012;102(10):2261–9.
- Shcherbina A., Remold-O'Donnell E. Role of caspase in a subset of human platelet activation responses. *Blood* 1999;93(12):4222–31.
- Jackson S.P., Schoenwaelder S.M. Procoagulant platelets: are they necrotic? *Blood* 2010;116(12):2011–8.
- Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(7):552–65.
- Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in  $Ca^{2+}$ -dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* 2011;50(3):222–33.
- Wang K.K. Calpain and caspase: can you tell the difference? *Trends Neurosci* 2000;23(1):20–6.
- Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I. et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell* 2007;128(6):1173–86.
- Shiri R., Yari F., Ahmadinejad M. et al. The caspase-3 inhibitor (peptide Z-DEVD-FMK) affects the survival and function of platelets in platelet concentrate during storage. *Blood Res* 2014;49(1):49–53.

# Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение

Л.М. Мещерякова<sup>1</sup>, А.А. Левина<sup>2</sup>, М.М. Цыбульская<sup>2</sup>, Т.В. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Амбулаторный центр ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Контакты:** Людмила Михайловна Мещерякова [ludmilagem@mail.ru](mailto: ludmilagem@mail.ru)

В статье приведены литературные данные по регуляции метаболизма железа и уделено особое внимание значению двухвалентного металлоторанспортера (ДМТ-1), ферропортина (ФРТ), гепсидина (ГП). В экспериментальной части работы приведены результаты по определению значений ДМТ-1, ФРТ, ГП и ферритина при ряде гематологических заболеваний: железodefицитной анемии (ЖДА), аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ), наследственном гемохроматозе (НГХ), остром лейкозе (ОЛ). Показана зависимость содержания ДМТ-1 и ФРТ от значений ГП на определенных стадиях заболевания (рецидив, ремиссия, частичная ремиссия), особенно ярко выраженная у больных АИГА и НГХ. У больных АИГА в период острого криза параллельно со снижением ГП наблюдается повышение содержания ДМТ-1 и ФРТ, а во время ремиссии, в том числе и частичной, происходит усиление синтеза ГП и снижение ДМТ-1. У больных НГХ после терапии происходит повышение концентрации ГП и резкое снижение содержания ДМТ-1 и ФРТ. Выявленные различия помогают объяснить некоторые особенности патогенеза данных патологий.

**Ключевые слова:** анемия, диагностика, патогенез

## Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance

L. M. Meshcheryakova<sup>1</sup>, A. A. Levina<sup>2</sup>, M. M. Tsybulskaya<sup>2</sup>, T. V. Sokolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Outpatient center "City polyclinic № 62", Moscow Department of Health Care

This article is a composition of literature and experimental data of iron metabolism. There were studied the level of DMT-1, ferroportin, hepcidin at different stages of anemia and hemochromatosis. It is clear that the level of DMT-1 regulates by the hepcidin. Increasing of the hepcidin concentration and decreasing DMT-1 level in patients with hemochromatosis explained good results of treatment.

**Key words:** anemia, diagnostics, pathogenesis

### Введение

Использование современных методов диагностики железodefицитных и других анемий дает возможность понять основные механизмы, регулирующие метаболические процессы в организме. К одним из наиболее изученных к настоящему времени регуляторных механизмов относится метаболизм железа. Особый интерес к метаболизму железа связан с тем, что железо входит в функциональные группы белков, транспортирующих кислород, и ферментов, катализирующих реакции генерации энергии и метаболических процессов. В то же время уровень железа в организме строго контролируется, поскольку недостаток железа ведет к анемиям, а избыток — к образованию свободных радикалов и локальному повреждению тканей.

Основное железо, необходимое организму, поступает при рециркулировании его из стареющих эритроцитов. В то же время большое значение для гомеостаза железа имеет процесс всасывания его в тонком кишечнике, несмотря на то, что в нем участвует очень незначительное количество железа [1]. Всасывание железа происходит в клетках эпителиального слоя дуоденального отдела кишечника — энтероцитах, которые являются высокоспециализированными клет-

ками, координирующими абсорбцию и транспорт железа ворсинками.

К белкам, регулирующим метаболизм железа, относятся: ферропортин (ФРТ), двухвалентный металлоторанспортер (ДМТ-1), дуоденальный цитохром В (DcytB), железорегуляторный белок (IRP) и железорегуляторный элемент (IRE), белок HFE, относящийся к системе тканевой совместимости, гепестин и гепсидин (ГП) [2, 3]. В последние годы доказано, что универсальным отрицательным регулятором метаболизма железа является антибактериальный пептид ГП: он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др. [4, 5]. К настоящему времени процесс метаболизма железа представляется циклом реакций, сменяющих друг друга, в которых участвуют указанные белки.

Железо, поступающее с пищей, находится в окисленной (трехвалентной) форме  $Fe^{+3}$ . Под действием DcytB, являющегося ферроредуктазой, железо восстанавливается, затем соединяется с ДМТ-1, после чего начинается транспорт  $Fe^{+2}$  к базолатеральной поверхности клетки-энтероцита. Захват железа ДМТ-1 осуществляется в соответствии с размером лабильного пула железа [2, 3, 6].

ДМТ-1 является посредником апикального захвата железа в дуоденальных энтероцитах и транспорта железа из эндосомы в цитозоль после клеточного захвата его трансферриновым рецептором (ТфР). ДМТ-1 состоит из 561 аминокислоты с 12 трансмембранными доменами. Наиболее вероятно, что ДМТ-1 экспрессируется в проксимальном отделе кишечника. Культуральные исследования показывают, что ДМТ-1 транспортирует не только  $Fe^{+2}$ , но также  $Zn^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$  и  $Pb^{+2}$ . Транспорт ионов является рН-зависимым процессом и сопряжен с протонным потоком. Использование методов циркулярного дихроизма и ядерно-магнитной резонансной спектроскопии позволило доказать, что домены ДМТ-1 имеют  $\alpha$ -helix структуру [7].

Использование современных генно-инженерных технологий показало, что у мышей и крыс в белке ДМТ-1 могут быть выявлены аминокислотные замены в трансмембранном домене 4 (глицин заменен на аргинин G185R), которые приводят к развитию гипохромной микросфероцитарной анемии, сопряженной с перегрузкой железом. В работе М. Р. Mims et al. впервые была показана мутация в гене ДМТ-1 у человека [8]. Они нашли у больной талассемией замену в 12-м домене – E399D, которая приводила к микроцитарной анемии и перегрузке железом. Кроме того, показано, что нарушения в экспрессии ДМТ-1 могут быть причиной накопления железа в допаминергических и глиальных клетках субстанции nigra, в результате чего происходит окислительный стресс, агрегация белков и гибель нейронов, приводящая к болезни Паркинсона.

Можно сказать, что ДМТ-1 играет существенную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза железа. В последние годы усиленно изучаются С-терминальный и N-терминальный концы молекулы ДМТ-1. В соответствии с современными представлениями регуляция концентрации ДМТ-1 осуществляется ГП. Высокое его содержание подавляет синтез ДМТ-1, уменьшая степень абсорбции железа клетками крипты. В то же время известно, что железо стимулирует усиление синтеза ДМТ-1, который необходим для транспорта свободного железа [9–11].

Количество ФРТ зависит от концентрации белков IRP, IRE и ГП. Железо, связанное с ФРТ, окисляется гефестином в  $Fe^{+3}$ , поскольку с трансферрином может соединяться лишь окисленное железо. После присоединения к трансферрину железо выходит в кровотоки и доставляется к ТфР, находящимся на клетках.

ФРТ, известный также как IREG1 (iron regulated protein 1) или MTP1 (metal tolerance protein 1), является цитоплазматическим экспортером железа, ответственным за выход железа в плазму [12, 13]. ФРТ присутствует в клетках всех экспортирующих железо тканей, включая плаценту, макрофаги, гепатоциты, энтероциты, дуоденальный отдел кишечника. ФРТ экспрессируется также в нейронах, подтверждая тем самым значение гомеостаза железа для этих клеток. Мутация

в гене ФРТ приводит к гемохроматозу IV типа, известному как ферропортиновая болезнь, при которой железо аккумулируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах. Экспрессия ФРТ наблюдается в ответ на увеличение железа и воспалительную стимуляцию. Регуляция ФРТ происходит несколькими путями, включая транскрипционную (под действием ГП), трансляционную (осуществляемую системой белков IRP/IRE). Показано также, что ФРТ принимает участие в гомеостазе Mn, выводя избыток этого металла из клетки и уменьшая его токсичность.

Работами Е. Nemeth et al. [12] установлено, что при низком содержании железа в лабильном пуле и соответственно низком содержании ГП ФРТ выводит из клеток железо в кровотоки, а при большом количестве железа и высоком содержании ГП ФРТ деградирует, что приводит к уменьшению выхода железа из клеток.

В настоящее время считается доказанным, что основным отрицательным регулятором метаболизма железа является ГП, который ответственен и за абсорбцию железа в кишечнике, и за выход его из макрофагов. К настоящему времени изучению ГП посвящено множество работ. Установлено, что он синтезируется в печени и является 25-аминокислотным пептидом, богатым цистеином с 4 дисульфидными мостиками. ГП человека образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника. Н. N. Hanter et al. установили структуру молекулы ГП: она представляет собой «шпильку», у которой 2 «руки» связаны дисульфидными мостиками в лестницеобразной конфигурации [4, 14]. Отличительной чертой молекулы ГП является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами неподалеку от изгиба «шпильки», что является признаком стрессовой ситуации и характеризует его высокую химическую реактивность. Поскольку ГП является, прежде всего, антибактериальным белком за счет своего химического строения (пространственное разделение гидрофобных и гидрофильных боковых цепей), он может разрывать клеточную мембрану патогенов. Концентрация ГП при бактериальном и/или вирусном заражении может повышаться в десятки и даже в сотни раз.

В последние годы показано главенствующее значение ГП в возникновении дефицита железа при анемиях хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ): ГП резко повышается при воспалении и препятствует всасыванию железа в кишечнике. Это является защитной реакцией организма на воспалительный стимул любой этиологии, поскольку тем самым ограничивается доступ железа к бактериям, вирусам, другим патогенам, которые в нем остро нуждаются для своей пролиферации и жизнедеятельности.

Поскольку одним из основных факторов, влияющих на метаболизм железа, является необходимость в этом металле для нужд эритропоэза и снабжения организма кислородом, то наблюдается четкая зависимость состояния метаболизма железа от степени ги-

поксии. Поэтому фактор, инициируемый гипоксией (гипоксия-индуцибельный фактор, HIF) и являющийся регулятором эритропоэтина, опосредованно влияет на метаболизм железа [15].

Таким образом, основными регуляторными белками обмена железа являются ГП, ДМТ-1, ФРТ, HIF и TfR. В связи с этим справедливо предположить, что определение указанных белков в клинической практике может иметь значение для уточнения диагноза и контроля над состоянием больного в динамике. К настоящему времени существует большое количество клинических и лабораторных данных, доказывающих практическую значимость определения концентрации ГП и TfR для проведения дифференциальной диагностики анемий. Показано, что при истинных железodefицитных анемиях (ЖДА) концентрация ГП резко снижена, а при АХВЗ — в большинстве случаев резко повышена. В работе E. Nemeth [16] показано, что при гемолизе, вызванном введением фенилгидразина, также происходит снижение содержания ГП, несмотря на возможность возникновения гемосидероза. Поскольку при гемолизе резко снижается концентрация гемоглобина, а для нужд эритропоэза требуется свободный доступ железа, требования эритропоэза в железе являются более приоритетными, чем перегрузка железом, которую может вызвать индукция ГП. Поэтому авторы делают вывод о существовании в организме человека определенной иерархии процессов, преимущественным из которых является эритропоэз. Известно также, что содержание ГП значительно повышается при злокачественных новообразованиях, особенно при солидных опухолях. При наследственном гемохроматозе (НГХ) концентрация ГП снижена, что ведет к большему всасыванию железа в кишечнике, причем это явление наблюдается в случаях, вызванных мутациями как в гене ГП, так и в гене HFE.

В своих предыдущих работах [17, 18] мы сообщали об исследовании содержания ГП у больных ЖДА, АХВЗ, аутоиммунными гемолитическими анемиями (АИГА), НГХ. Нами были получены данные, аналогичные литературным, в отношении ЖДА и АХВЗ: снижение содержания ГП при ЖДА и его повышение при АХВЗ. Было показано, что при АИГА на высоте гемолитического криза, когда значения гемоглобина (Hb) снижаются ниже 80 г/л, концентрация ГП резко снижается (20–30 пкг/мл). При достижении частичной ремиссии и стабилизации Hb (100–120 г/л), несмотря на продолжающийся гемолиз (о чем свидетельствует содержание иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов — выше нормы в 5–7 раз и резкий ретикулоцитоз), концентрация ГП повышается в 5–10 раз (200–450 пкг/мл), что ведет к прекращению всасывания железа. Это, видимо, и является объяснением того факта, что у больных АИГА крайне редко развивается гемосидероз. При обследовании пациентов с НГХ нами было установлено, что в момент постановки диагноза концентрация ГП снижена (25–40 пкг/мл). По-

сле проведения лечения содержание ГП постепенно повышается до нормальных значений, совместно с улучшением самочувствия больного.

Однако полученные нами результаты оставляли много нерешенных вопросов, касающихся более тонкой регуляции обмена железа. Поэтому мы предприняли попытку ответить на них, изучив значения белков ДМТ-1 и ФРТ.

Анализ литературных данных показывает, что ДМТ-1 и ФРТ важны для поддержания гомеостаза железа, однако крайне мало сведений о содержании этих белков при гематологических заболеваниях. Лишь в отдельных работах встречаются указания, что у больных анемиями содержание ДМТ-1, вероятнее всего, повышено вследствие низкого содержания ГП.

**Целью настоящего исследования** явилось выяснение механизмов нарушений гомеостаза железа при анемиях различной этиологии (ЖДА, АХВЗ, АИГА), НГХ, определение у данной когорты больных значений ДМТ-1 и ФРТ в сопоставлении с исследованием ГП и ферритина.

#### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 195 пациентов, из них 105 (53,9 %) человек составили больные АХВЗ, 36 (18,5 %) — острым лейкозом (ОЛ), 26 (13,3 %) — ЖДА, 17 (8,7 %) — НГХ, 11 (5,6 %) — АИГА. Также было обследовано 105 детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Диагнозы были верифицированы стандартными клинико-лабораторными методами, а НГХ подтверждался генетическими исследованиями. Группу сравнения составили 38 здоровых взрослых доноров, чьи показатели использовались в качестве контрольных значений (условная норма).

Определение содержания ДМТ-1, ФРТ и ГП проводили с использованием иммуноферментного анализа, ферритина — радиоиммунного метода. Сенсibilизацию планшетов проводили соответствующими антителами фирмы AbCam, а в качестве конъюгатов использовали вторые антитела против тех же антигенов, соединенные с пероксидазой хрена по методу Nacane [19]. Условия реакции (время сенсibilизации, конъюгации, содержания с антигеном, а также температуру проведения реакции) подбирали методом перекрестного титрования.

Каждая группа больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от содержания ГП: 1-я подгруппа — ГП выше 100 пкг/мл и 2-я подгруппа — ГП ниже 100 пкг/мл. Исключение составили пациенты с ЖДА, которые представлены одной группой, поскольку у них содержание ГП не превышало 50 пкг/мл.

#### **Результаты и обсуждение**

Полученные значения исследованных показателей представлены в табл. 1.

У больных ЖДА содержание ДМТ-1 оказалось вдвое выше условной нормы ( $p < 0,0003$ ) ( $19,2 \pm 5,2$  пкг/мл),

Таблица 1. Содержание ДМТ-1, ФРТ и ГП у гематологических больных

Группа	Подгруппа	ДМТ-1, пкг/мл	ФРТ, пкг/мл	ГП, пкг/мл	Ферритин, мкг/л
АХВЗ ( <i>n</i> = 29): 1-я п/гр	ГП ≥ 100	9,3 ± 1,6	16,8 ± 4	687,1 ± 78	2589,5 ± 650
	2-я п/гр	ГП ≤ 100	19,3 ± 2,9	30,9 ± 5,9	28,5 ± 2,3
ЖДА ( <i>n</i> = 26)	ГП ≤ 50	19,2 ± 5,3	27,1 ± 4,8	18,6 ± 2,3	14,9 ± 3,8
АИГА ( <i>n</i> = 11): 1-я п/гр	ГП ≥ 100	33,5 ± 5,1	30 ± 7,2	327,5 ± 34	600 ± 54
	2-я п/гр	ГП ≤ 100	21 ± 4,1	33 ± 6,8	36 ± 11
НГХ после лечения	ГП ≥ 100	6,5 ± 2,1	12,5 ± 5,1	207 ± 46,7	1480 ± 508
НГХ до лечения ( <i>n</i> = 17)	ГП ≤ 100	32,3 ± 8,82	34,6 ± 8,3	40,5 ± 5,5	3448 ± 1473
ОЛ ( <i>n</i> = 36)	ГП ≥ 100	9,1 ± 1,3	8,4 ± 3,5	522 ± 150	1253 ± 298
	ГП ≤ 100	9,2 ± 2,2	7,9 ± 3,1	53,4 ± 11	1230 ± 199
Здоровые взрослые (условная норма) ( <i>n</i> = 38)		4,5 ± 1,2	3,1 ± 0,7	50,9 ± 24,7	60,1 ± 7,9

что вполне логично, поскольку при дефиците железа организму необходимо, чтобы его всасывалось как можно больше. Низкое содержание ГП, характерное для ЖДА, обеспечивает возможность большего захвата железа в кишечнике. Содержание ФРТ у данных пациентов также повышено (27,1 ± 4,8 пкг/мл), что дает возможность увеличить поступление железа в кровоток.

У больных АИГА как во время гемолитического криза, так и в период частичной ремиссии концентрация ДМТ-1 значительно повышена ( $p < 0,0005$ ), что можно объяснить разрушением эритроцитов и появлением свободного железа, которое должно быть транспортировано в клетку. В нашей предыдущей работе [17] было показано, что во время гемолитического криза концентрация ГП снижается, несмотря на опасность возникновения гемосидероза, что связано с необходимостью свободной доставки железа для синтеза Hb, поскольку потребности эритропоэза для организма являются приоритетными. Концентрация ФРТ повышена как во время гемолитического криза, так и при частичной ремиссии, что обеспечивает выход в кровоток большого количества железа. Однако благодаря повышенной концентрации ГП, который интернализирует ФРТ, в кровоток во время ремиссии не попадает большого количества железа, что и предохраняет организм от перегрузки железом у больных данной группы. Это было давно замечено в клинической практике, но патофизиологического объяснения данному феномену ранее не находилось.

У всех больных АХВЗ концентрации как ДМТ-1, так и ФРТ повышены в 1,5–5 раз по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,0005$ ), что обуславливает, видимо, депонирование железа в тканях. Однако у больных АХВЗ 1-й подгруппы (высокие значения ГП) содержание ДМТ-1 в 2 раза ниже (9,3 ± 1,6 пкг/мл), чем у пациентов 2-й подгруппы (низкое содержание ГП) (19,3 ± 3,0 пкг/мл). Та же зависимость наблюда-

ется и в отношении концентрации ФРТ: при высоком содержании ГП концентрация ФРТ в 2 раза ниже (16,8 ± 4,0 пкг/мл) ( $p < 0,007$ ), чем при низком содержании ГП (30,9 ± 5,8 пкг/мл). Можно предположить, что и ФРТ, и ДМТ-1 усиленно экспрессируются в ответ на увеличенное количество железа и/или воспалительный стимул. Во всяком случае, повышенные концентрации этих белков при АХВЗ отражают, с одной стороны, стремление организма связать свободное железо, а с другой – передать железо в плазму для участия в синтетических процессах.

На наш взгляд, крайне интересные результаты по содержанию ДМТ-1 и ФРТ наблюдаются у больных НГХ. В нашей предыдущей работе [18] было показано, что у больных НГХ после лечения наблюдается повышение значений ГП, которое приводит к улучшению показателей обмена железа (снижение железа сыворотки, ферритина сыворотки и насыщения трансферина железом). Определение концентрации ДМТ-1 и ФРТ в динамике (до начала лечения и после лечения – хелаторной терапии) дало возможность объяснить этот феномен. В дебюте заболевания у больных НГХ при низком содержании ГП наблюдается увеличение концентрации ДМТ-1 в 5 раз ( $p < 0,005$ ), а ФРТ – в 10 раз ( $p < 0,0007$ ), что свидетельствует о повышенном всасывании железа в кишечнике и передаче его в кровоток. После проведения курса лечения содержание ГП повышается (200–450 пкг/мл), одновременно снижаются в 3–5 раз концентрации ДМТ-1 ( $p < 0,0005$ ) и ФРТ ( $p < 0,0008$ ), что и приводит к нормализации показателей обмена железа, поскольку уменьшается всасывание железа в кишечнике и передача его в кровоток.

Неожиданным для нас явился результат определения содержания ДМТ-1 и ФРТ у больных ОЛ. Несмотря на значительные изменения в показателях обмена железа, определяемые регуляторные белки фактически не зависели от концентрации ГП. Можно предпо-

ложить, что у больных ОЛ регуляторные процессы метаболизма железа зависят в основном от состояния макрофагальной системы.

При обследовании детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (табл. 2) было выявлено, что наибольшее повышение концентрации ГП наблюдается при бактериальных инфекциях – в 2–2,5 раза по сравнению с вирусной инфекцией и в 4–5 раз по сравнению с условной нормой. Концентрация ДМТ-1 повышена по сравнению с условной нормой приблизительно в 1,5 раза в обеих группах, а концентрация ФРТ значительно повышена только у больных вирусной инфекцией (в 4–5 раз). Вероятно, это связано с тем, что высокая концентрация ГП при бактериальных заболеваниях препятствует выходу повышенного количества железа в кровотоки, интернализируя ФРТ, несмотря на то что организму требуется железо,

Таблица 2. Значения регуляторных белков у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Вид инфекции	ДМТ-1	ФРТ	ГП	Ферритин
Бактериальная	8,3 ± 2,9	7,8 ± 2,7	179 ± 33	87 ± 29
Вирусная	8,5 ± 2,8	8,9 ± 3	65 ± 19	67 ± 20
Норма	5,5 ± 0,9	6,8 ± 1,7	40–60	35–65

и для предотвращения развития его дефицита происходит увеличение продукции ДМТ-1.

Таким образом, определение концентрации ДМТ-1 и ФРТ дало возможность проследить взаимодействие регуляторных белков у больных различными гематологическими заболеваниями и выяснить, каким образом ГП осуществляет контроль гомеостаза железа.

## ЛИТЕРАТУРА

- Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96(13):4020–7.
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):394–400.
- Li H., Ginzburg Y.Z. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol* 2010;2010:605435.
- Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783–8.
- Leong W., Lonnerdal B. Heparin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr* 2004;134(1):1–4.
- Nunes M.T. Regulatory mechanism of intestinal iron absorption – uncovering of a fast response mechanism based on DMT-1 and ferroportin endocytosis. *Biofactors* 2010;36(2):88–97.
- Hongyan F.Z., Hu L., Kwan M., Chen G. Structure, assembly and topology of the G185 mutant of the fourth transmembrane domain of divalent metal transporter. *JACS* 2005;127:1414–23.
- Mims M.P., Guan Y., Popisilova D. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2005;105(3):1337–42.
- Mackenzie B., Garriek M.D. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(6):G981–6.
- Parajes S. Genet study of the hepcidin gene (HAMP) promoter and functional analysis of the c.-582A > G variant. *BMC Genet* 2010;11:110–3.
- Papanikolaou G., Samuels M.E., Ludwig E.H. et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36(1):77–82.
- Nemeth E., Preza G.C., Yung C.L. The N-terminal of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin. Structure-function study. *Blood* 2006;107(1):328–33.
- Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005;102(5):1324–8.
- Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002;277(40):37597–603.
- Smith T.G., Robbins P.A., Ratcliffe P.J. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol* 2008;141(3):325–34.
- Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol* 2010;2010:750643.
- Макешова А.Б., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Савченко В.Г. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острым лейкозом. *Тер архив* 2009;(7):16–20.
- Левина А.А., Судариков А.Б., Романова Е.А., Февралева И.С. Регуляция метаболизма железа и мутации гена *HFE* при НГХ и гепатитах. *Гематол и трансфузиол* 2009;(2):22–7.
- Nacane P.K., Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation. *J Histochem Cytochem* 1974;22:1084–91.



Базель, 29 июля 2014 г.

## Препарат Газива компании Рош одобрен в Европе для лечения пациентов с наиболее распространенным видом лейкоза

- Препарат Газива, первое глико-инженерное моноклональное анти-CD20-антитело II типа, одобрен в Европе для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), ранее не получавших лечения.
- Данное решение основано на результатах исследования III фазы CLL11, в котором было продемонстрировано, что применение препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания при одновременном увеличении числа полных молекулярных ремиссий по сравнению со стандартными вариантами лечения, такими как хлорамбуцил или Мабтера с хлорамбуцилом.

Компания Рош (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) объявила о том, что Европейская Комиссия одобрила препарат Газива (обинутумаб, известный в странах ЕС и Швейцарии как Газиваро) в комбинации с хлорамбуцилом для лечения пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения и имеющих сопутствующие заболевания, которые не позволяют провести полноценную интенсивную терапию с полными дозами флударабина. «Мы гордимся тем, что препарат Газива стал доступен пациентам с ХЛЛ в Европе, — говорит Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании Рош. — Газива — это новый вариант лечения, который помогает добиться хорошего ответа на терапию у пациентов, что в итоге обеспечивает более длительную ремиссию».

Решение о регистрации препарата в Европе основано на результатах исследования CLL11, которое проводилось в тесном сотрудничестве с немецкой группой по изучению ХЛЛ (GCLLSG). В исследовании по применению комбинации Газива плюс хлорамбуцил была достигнута первичная конечная точка — зафиксировано значимое снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 61 % (выживаемость без прогрессирования, ВБП) в сравнении с комбинацией Мабтеры с хлорамбуцилом. Для пациентов, получавших препарат Газива, медиана ВБП составила 26,7 мес в сравнении с 15,2 мес для пациентов, получавших препарат Мабтера (HR 0,39; CI 0,31–0,49;  $p < 0,001$ ).

В исследовании CLL11 отмечена более высокая частота полного ответа (21% против 7%) при использовании препарата Газива и десятикратное увеличение доли пациентов, достигших отрицательного результата по оценкам минимальной остаточной болезни (МОБ)\*

(37,7 % против 3,3 %) в сравнении с группой Мабтеры.

Кроме того, в группе терапии препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом было продемонстрировано увеличение общей выживаемости (ОВ) у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу ХЛЛ, в сравнении с теми, кто получал хлорамбуцил в монотерапии. Наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными явлениями при применении препарата Газива были инфузионные реакции, инфекции, нейтропения. После первой инфузии частота и тяжесть реакций, связанных с инфузией, резко снижались, серьезные реакции после первой инфузии не наблюдались. Эти данные из исследования CLL11 были опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>.

Компания Рош для пациентов с ХЛЛ в Европе планирует вывести препарат Газива на рынок многих европейских стран уже в 2014 г. Компания также изучает применение Газивы при других онкогематологических заболеваниях, где анти-CD20-антитела показали свою эффективность, и в будущем комбинированная терапия сможет уменьшить или устранить необходимость в химиотерапии.

### О хроническом лимфолейкозе

ХЛЛ является наиболее распространенным видом лейкоза в Европе, составляющим около 25–30 % от всех случаев<sup>1, 2</sup>. Ежегодно в Европе регистрируется около 20 тыс. новых случаев ХЛЛ и 13 тыс. человек умирает от этого заболевания<sup>3–5</sup>.

### О препарате Газива

Препарат Газива представляет собой первое глико-инженерное моноклональное анти-CD20-антитело

\*В исследовании CLL11 отрицательность МОБ определялась как менее одной клетки ХЛЛ в 10000 клеток крови после завершения курса лечения.

II типа, которое воздействует на антиген CD20 – белок, находящийся на поверхности В-клеток. Препарат атакует клетки-мишени как непосредственно, так и вместе с иммунной системой организма. Препарат Газива был открыт в инновационном центре Рош Гликарт АГ (Roche Glycart AG), входящем в корпоративную организацию по фармацевтическим исследованиям и ранним этапам разработки (pRED). В ноябре 2013 г. препарат Газива стал первым разрешенным FDA к применению лекарственным средством из тех, которым ранее FDA был предоставлен статус «принципиально нового лекарственного средства». Было одобрено применение препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения. В настоящее время Газива также изучается в ходе обширной клинической программы во всем мире, включая многочисленные исследования III фазы по прямому сравнению с Мабтерой при индолентных неходжкинских лимфомах и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Планируются и ведутся дополнительные исследования по комбинированному применению препарата с биологическими модификаторами – малыми молекулами – при целом ряде онкогематологических заболеваний.

#### **Эффективность Газивы при хроническом лимфолейкозе**

CLL11 – это международное многоцентровое рандомизированное трехгрупповое клиническое исследование III фазы по изучению профиля безопасности и эффективности препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом в сравнении с Мабтерой в комбинации с хлорамбуцилом или монотерапией хлорамбуцилом. Исследование проводится в тесном сотрудничестве с Немецкой группой по изучению ХЛЛ (DCLLSG). В исследование были включены больные ХЛЛ и сопутствующей патологией, ранее не получавшие лечение, в общей сложности 781 пациент. На первом этапе ( $n = 589$ ) сравнивалась комбинация препарата Газива и хлорамбуцила с монотерапией хлорамбуцилом и комбинация Мабтеры и хлорамбуцила с монотерапией хлорамбуцилом. На втором этапе ( $n = 663$ ) проводилось прямое сравнение комбинаций Газивы с хлорамбуцилом и Мабтеры с хлорамбуцилом.

Первичной конечной точкой этого исследования являлась ВВП, вторичными конечными точками – частота общего ответа, ОВ, выживаемость без признаков заболевания, частота молекулярных ремиссий и профиль безопасности.

#### **Рош в гематологии**

Более 20 лет компания Рош занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, ко-

торые обеспечивают значительный прогресс в лечении онкогематологических заболеваний. В настоящее время компания Рош прикладывает большие усилия и направляет инвестиции в разработку инновационных способов лечения пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями.

Кроме Мабтеры и Газивы, портфолио потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкогематологических заболеваний компании Рош включает в себя конъюгат антитело–лекарство – анти-CD79b (RG7596/полатузумаб ведотин), малую молекулу – антагонист MDM2 (RG7112), а также разработанную в сотрудничестве с компанией AbbVie малую молекулу – ингибитор BCL-2 (RG7601/GDC-0199/ABT-199).

#### **О компании Рош**

Компания Рош входит в число ведущих компаний мира в области фармацевтики и является лидером в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании Рош производить инновационные препараты и современные средства диагностики, которые спасают жизнь пациентам, значительно продлевают и улучшают качество их жизни. Являясь одним из ведущих производителей биотехнологических лекарственных препаратов, направленных на лечение онкологических, офтальмологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых вирусных инфекций, нарушений центральной нервной системы, и пионером в области самоконтроля сахарного диабета, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов и средств диагностики с удобством и безопасностью их использования для пациентов.

Компания была основана в 1896 г. в Базеле (Швейцария) и на протяжении уже более 100 лет вносит значительный вклад в мировое здравоохранение. Двадцать четыре препарата Рош, в том числе жизненно важные антибиотики, противомаларийные и химиотерапевтические препараты, включены в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. В 2013 г. штат сотрудников группы компаний Рош составил более 85 тыс. человек, инвестиции в исследования и разработки – 8,7 млрд швейцарских франков, а объем продаж составил 46,8 млрд швейцарских франков. Компании Рош полностью принадлежит компания Genentech (США) и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical (Япония). Дополнительную информацию о компании Рош в России можно получить на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru).

## Ссылки

- [1] Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014 Mar 20;370(12):1101–10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
- [2] Lamanna N. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia and Hairy-Cell Leukemia. *Cancer Management* [Available at: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/chronic-lymphocytic-leukemia-and-hairy-cell-leukemia>].
- [3] Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- [4] GLOBOCAN Europe (2012) Estimate cancer incidence, all ages: both sexes [Available at: [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_pop-html.asp?selection=62968&title=Europe&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop-html.asp?selection=62968&title=Europe&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute)].
- [5] GLOBOCAN Europe (2012) Estimate cancer incidence, all ages: both sexes [Available at: [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_pop-html.asp?selection=62968&title=Europe&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop-html.asp?selection=62968&title=Europe&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute)].

## Информация для авторов

### Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкогематология», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
- Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы при-

водятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.**





# МабТера® SC

## Скорость, превосходящая ожидание



### МабТера® SC вводится всего за 5 минут

**Торговое наименование:** Мабтера®. **Международное непатентованное название:** Ритуксимаб. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002575. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 флакон содержит 1400 мг ритуксимаба. **Показания к применению.** Неходжклинская лимфома: рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжклинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная; фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов; фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию; CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжклинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе. Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением препарата Мабтера® следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения»). **Препарат Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для в/в введения!** Первую дозу препарата Мабтера® (375 мг/м<sup>2</sup>) пациенты должны

получить в виде в/в инфузии препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий». **Первая внутривенная инфузия.** Для в/в введения следует использовать препарат Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению). Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах должны продолжать получать препарат Мабтера® в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения. **Последующие подкожные инъекции.** Пациенты, получившие полную дозу препарата Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах могут получать препарат Мабтера® в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения. Подкожные инъекции препарата Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» проводят приблизительно в течение 5 минут. Препарат Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку. Препарат Мабтера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. **Коррекция дозы в ходе терапии.** Снижать дозу ритуксимаба не рекомендуется.

2014-0916\_09.2014

## МабТера® SC

Ритуксимаб для подкожного введения

**БЫСТРО • ПРОСТО • ЭФФЕКТИВНО**

**ЗАО «Рош-Москва»**  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

