

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Терапия рецидивирующих
и рефрактерных форм
множественной миеломы**

**Показатели качества жизни
у больных хроническим
миелолейкозом, получавших
дазатиноб в терапии второй
линии**

**Новые лабораторные
возможности в коагулологии**

3



Рибомустин
бендамустина гидрохлорид

ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛЕЗНИ

- Высокая частота и длительность ремиссий у пациентов с ХЛЛ, в том числе рефрактерных к флударабину^{1,2}
- На три года большая выживаемость без прогрессирования, в сравнении с R-СНОР у пациентов с и-НХЛ и ЛЗМ³
- Быстрый ответ на терапию и длительная ремиссия у пациентов с ММ⁴
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с хронической почечной недостаточностью⁵

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз / иНХЛ – индолентные неходжкинские лимфомы / ЛЗМ – лимфома зоны мантии / ММ – множественная миелома

1. Knauf W. et al., British Journal of Haematology, 2012, 159, 67–77. 2. Fischer K. et al. J Clin Oncol 29: 3559–3566. 2011. 3. Rummel et al., Lancet. 2013 Apr 6; 381(9873): 1203–10. 4. Pönisch et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2006 Apr; 132(4): 205–12. 5. Pönisch et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Aug;138(8): 1405–12.

РУ ЛСР-006546/10 от 08.07.2010 г. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16 • Тел. +7 495 737 07 55

Реклама. RUS/BEN/01.2015/1/Tamion/489



astellas

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг*:

- достижение более быстрого и глубокого ответа, чем на иматинибе¹
- благоприятный профиль безопасности при длительном применении^{1,2}
- удобство однократного приема и приверженность пациентов лечению^{2,3}

СПРАЙСЕЛ®

ПРЕВОСХОДСТВО В ЭФФЕКТИВНОСТИ с самого начала!

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

* по сравнению с иматинибом 400 мг 1 раз в сутки

1. Jorge E. Cortes, MD1, Andreas Hochhaus, MD2, Dong-Wook Kim et al. ASH 2013, abstr. 653

2. Shah N et al. ASCO 2012; Abstr. 6506;

3. Спрайсел®. Инструкции по медицинскому применению: ноябрь 2013; январь 2014

729RU14PRO3027 April 2014

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:³

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 Bristol-Myers Squibb

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

SPRYCEL®

dasatinib



XII РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

XII РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Гостиница Холидей Инн Сокольники
Москва, Русаковская улица, д. 24

22-23 октября 2015 г.

От имени Российского общества онкогематологов и лично профессора И.В. Поддубной мы рады пригласить Вас принять участие в XII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», которая состоится 22–23 октября 2015 г. в Москве.

ВЫСТУПЛЕНИЯ крупнейших отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ Принять участие могут все специалисты в области онкологии и гематологии.

Мы приглашаем Вас принять участие!

Регистрация на конференцию и подробная информация на сайте www.med4share.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.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncohematology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующая отделом клинических исследований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Пушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Румянцева Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Петрова Галина Дмитриевна, младший научный сотрудник отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

3 ^{ТОМ 10}
'15

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

Редактор О.А. Наврузов
Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФФС77-36928 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. 2015. Том 10. № 3.
1–94
© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2015

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»
Тираж 3000 экз.

www.oncohematology.abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

Голеньков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1, руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Свердловская область, Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра “Alta Bates” (Калифорния, США)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России на базе ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Россиев Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2006, journal "Oncohematology" was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.oncohematology.abvpress.ru

CHIEF EDITOR

Samochatova Elena V., Honored Doctor of Russia, MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF CHIEF EDITOR

Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Care Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents/Adults Hematology/Oncology in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC SECRETARY

Petrova Galina D., Junior Research Fellow in Department of intensive chemotherapy and bone marrow transplantation of FSBI "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center" (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2005

3 Vol. 10
'15

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor O.A. Navruzov
Proofreader V.E. Efremova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Barycheva, 8-965-319-10-53,
alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (III No. ФС 77-36928 dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkogematologiya".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 1818-8346.
Onkogematologiya. 2015.
Volume 10. No 3. 1-94
© PH "ABV-Press", 2015

Pressa Rossii catalogue index: 42166

Printed at the Tver Printing Factory

3,000 copies

www.oncohematology.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

Golenkov Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in N.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Karachunsky Alexander I., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov Yury A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleva Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation - Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Care Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rukavitsyn Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children's Clinical Hospital № 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Kryzhanovsky Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Professor, Head of Oncology Department of Russian Medical Postgraduate Academy of the Ministry of Health of Russia on the basis of N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; Chief Pediatric Hematologist of Ministry of Health of Russia; Board Member of The Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia based in Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

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 – 1500–5000 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 общепринятых 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 желательное **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: tvk@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ) 7**ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

- С.В. Волошин, С.С. Бессмельцев, Т.П. Загоскина, Н.В. Медведева, К.Д. Капланов, Е.В. Карягина, А.Д. Гарифуллин, А.Ю. Кувишинов, Л.В. Стельмашенко, К.М. Абдулкадыров*
Многоцентровый опыт применения бендамустина в лечении рецидивных и рефрактерных форм множественной миеломы 10
- Т.И. Ионова, Т.П. Никитина, Е.Г. Ломаиа, Г.Б. Кучма, Е.Р. Мачюлайтене, Е.И. Усачёва, Т.В. Шнейдер, А.Ю. Родионова, К.А. Курбатова*
Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга 18
- К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич*
Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) 28
- С.В. Сёмочкин*
Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы: презентация клинического случая и обзор литературы. 44
- А. Б. Кулько*
Активность *in vitro* анидулафунгина в отношении дрожжевых грибов – возбудителей системных и диссеминированных микозов 53
- О.Ю. Виноградова*
Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ второго поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом 58

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Л.Л. Головкина, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова, Г.В. Атрощенко, М.Н. Васильева, Р.С. Каландаров, Е.Н. Паровичникова*
Молекулярные основы D-отрицательного фенотипа (обзор литературы и описание случаев) 64
- Л.Л. Головкина, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Е.Н. Паровичникова*
Случай выявления антигена weak D type 4.2 (категория DAR) системы резус 70
- Е.Н. Липец, Ф.И. Атауллаханов, М.А. Пантелеев*
Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза 73

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- Препарат Газива станет доступен для терапии пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом 92**

INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED) 7**HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE**

*S.V. Voloshin, S.S. Bessmeltsev, T.P. Zagoskina, N.V. Medvedeva, K.D. Kaplanov,
E.V. Karyagina, A.D. Garifullin, A.Yu. Kuvshinov, L.V. Stelmashenko,
K.M. Abdulkadyrov*

**The multicenter experience with bendamustine in the treatment of relapsed
and refractory multiple myeloma 10**

*T.I. Ionova, T.P. Nikitina, E.G. Lomaia, G.B. Kuchma, E.R. Machyulaytene,
E.I. Usacheva, T.V. Shnaider, A.Yu. Rodionova, K.A. Kurbatova*

**Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment
with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid
leukemia: results of 2-year follow-up 18**

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

All we know about polycythemia vera: literature review and own experience. 28

S.V. Semochkin

**Pomalidomide for the management of relapsed and refractory multiple myeloma:
a case report and review of literature 44**

A.B. Kulko

***In vitro* anidulafungin activity against yeasts – system and disseminated mycosis
pathogens 53**

O.Y. Vinogradova

**Cardiovascular and Metabolic Problems Associated with Application of Second
Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia 58**

BASIC RESEARCH

*L.L. Golovkina, A.G. Stremouchova, T.D. Pushkina, B.B. Khasigova,
G.V. Atroshchenko, M.N. Vasilyeva, R.S. Kalandarov, E.N. Parovichnikova*

Molecular basis of D-negative phenotype (literature review and case reports). 64

L.L. Golovkina, A.G. Stremouchova, T.D. Pushkina, E.N. Parovichnikova

Case of rhesus antigen weak D type 4.2. (DAR category) detection. 70

E.N. Lipets, F.I. Ataullakhanov, M.A. Panteleev

**Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis
and thrombosis risk assessment 73**

PRESS RELEASE

**Gaziva drug will be available for the treatment of patients
chronic lymphocytic leukemia 92**

Многоцентровый опыт применения бендамустина в лечении рецидивных и рефрактерных форм множественной миеломы

С.В. Волошин¹, С.С. Бессмельцев¹, Т.П. Загоскина², Н.В. Медведева³, К.Д. Капланов⁴, Е.В. Карягина⁵,
А.Д. Гарифуллин¹, А.Ю. Кувшинов¹, Л.В. Стельмашенко¹, К.М. Абдулкадыров¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

² ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72;

³ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

⁴ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;

⁵ СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Контакты: Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Рефрактерная и рецидивная формы множественной миеломы (РРММ) — специфичные, требующие решения проблемы онкогематологии. Медиана выживаемости пациентов с этими заболеваниями всего 6–9 мес, а ответ на лечение непродолжителен. У пациентов с РРММ после терапии бортезомибом и/или иммуномодуляторами бендамустинсодержащие программы могут использоваться в качестве «терапии спасения».

В этом ретроспективном исследовании мы проанализировали данные 32 больных РРММ, которые получали бендамустинсодержащие программы лечения в 5 гематологических клиниках Российской Федерации начиная с 2011 г. Медиана возраста больных — 67 (43–81) лет, соотношение женщины/мужчины 2,5:1. Пациенты получили в среднем 2 (1–7) линии предшествующего лечения и 3 (1–9) цикла бендамустинсодержащей терапии. Доза бендамустина в течение 2 дней 28-дневного цикла была 70–120 мг/м², лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимости. Общая частота ответа составила 56,2 %: частичный ответ достигнут у 21,9 %, стабилизация заболевания — у 34,4 %. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 5,3 (0,8–18,0) мес, а общей выживаемости — 25,4 (0,8–47,1) мес. Гематологическая токсичность отмечена у 53,2 % пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, бендамустин, бортезомиб, леналидомид, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генетические аномалии

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-17

The multicenter experience with bendamustine in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma

S.V. Voloshin¹, S.S. Bessmeltsev¹, T.P. Zagoskina², N.V. Medvedeva³, K.D. Kaplanov⁴,
E.V. Karyagina⁵, A.D. Garifullin¹, A.Yu. Kuvshinov¹, L.V. Stelmashenko¹, K.M. Abdulkadyrov¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16, 2nd Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia;

²Kirov Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia;

³City Clinical Hospital №31; 3 Dinamo St., St. Petersburg, 197110, Russia;

⁴Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary №1; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia;

⁵City Hospital №15; 4 Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia

Relapsed and refractory (R/R) multiple myeloma (MM) constitutes a specific and unmet medical need. Median survival ranges from as little as 6 to 9 months, and responses to treatment are characteristically short. In patients with R/R MM after therapy of bortezomib and/or immunomodulators a bendamustine-based treatment can be used as “salvage”.

In this retrospective analysis we have identified 32 patients with R/R MM by means of case research, have been bendamustine-based treated at Hematological Clinics of Russian Federation since 2011. Median age was 67 (43–81) years, the female/male ratio was 2.5:1. After in median 2 (1–7) lines of prior therapy patients received in median 3 (1–9) cycles of bendamustine-based therapy. Bendamustine dosage was 70–120 mg/m²/day on 2 days of each 28-day cycle until progressive disease or intolerance. Overall rate response was 56.2 %: 21.9 % partial response, stable disease 34.4 %. Median time to progression was 5.3 (0.8–18.0) months and median overall survival was 25.4 (0.8–47.1) months. Hematologic toxicity was in 53.2 % of patients.

Key words: multiple myeloma, bendamustine, bortezomib, lenalidomide, stem cells transplantation, genetic abnormalities

Введение

За последние десятилетия с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), использованием ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), а также иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид, помалидомид) существенно расширились возможности лечения больных множественной миеломой (ММ) [1, 2]. Достижение высокого уровня ответа на терапию позволило увеличить продолжительность общей выживаемости (ОВ) как молодых, так и пожилых пациентов [3, 4]. В то же время ММ остается неизлечимым рецидивирующим заболеванием, отдельные варианты которого рефрактерны к имеющемуся арсеналу лекарственных средств и методов терапии.

Появление новых лекарственных препаратов химиотерапевтического и биологического воздействия на опухоли лимфоидной природы диктует необходимость оценки их терапевтического потенциала при плазмоклеточных новообразованиях, прежде всего при ММ. Один из таких препаратов – бендамустин, характеризующийся достаточно редким сочетанием выраженного цитостатического действия на лимфоидные опухолевые клетки и относительно низкого профиля токсичности [5]. Обладая различными механизмами противоопухолевого действия как алкилирующих агентов (хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан), так и аналогов пурина (кладрибин, флударабин), обусловленными химической формулой и структурой, бендамустин зарекомендовал себя как уникальный лечебный препарат [6].

Цитотоксический эффект бендамустина вызван возникновением одно- и двухпочечных разрывов ДНК, которые нарушают ее синтез, регенерацию и матричную функцию. Разрывы ДНК, возникающие под действием бендамустина, более протяженные и хуже поддаются восстановлению, чем при применении других алкилирующих препаратов. Это приводит к ингибированию синтеза ДНК, прекращению ее репликации и повреждению, в результате чего блокируются регуляторные точки митоза. Кроме того, считается, что под его влиянием в большей степени активируется эксцизионный путь восстановления ДНК, нежели прямой (при участии алкилтрансферазы). Этот альтернативный механизм репарации ведет к нарушению митоза. Бендамустин также активирует апоптоз через генные механизмы, связанные или не связанные с белком p53 [7].

Еще одна особенность бендамустина – возможность его применения у больных ММ с нарушением функции почек: препарат в основном выводится путем печеночной экскреции после трансформации в производные гидроксила. Результаты исследований фармакокинетики у пациентов с ММ и нарушением функции почек не выявили накопление бендамустина даже при терминальной стадии почечной недостаточности [8].

Полученные данные об эффективности бендамустина при хроническом лимфолейкозе и индолентных неходжкинских лимфомах закономерно поставили вопрос об использовании его и при ММ, а первые данные о применении бендамустина при рефрактерной и рецидивной формах ММ (РРММ) продемонстрировали его перспективы в лечении этой группы пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Данные исследований о применении бендамустина в лечении РРММ

Автор (число пациентов)	Медиана числа линий предшествующей терапии (диапазон)	Доза бендамустина, мг/м ²	Дни введения бендамустина (28-дневный цикл)	ОЧО, %	ПО, %	ЧО, %	СЗ, %	БПВ, мес	ОВ, мес
S. Knop et al. (n = 31) [8]	Н/д	60–100	1, 2	55 (в том числе МО)	6,5	22,6	Н/д МО–22,6	26 (0–61)	Н/д
M. Michael et al. (n = 39) [9]	2 (1–5)	80–150	1, 2	36	0	36	Н/д МО–18,0	7	17
W. Ponisch et al. (n = 78) [10]	2 (1–7)	60–120	1, 2	69	3,8 (пПО–5,4)	31 (ОХЧО–10)	–	11	50
L. Heinz et al. (n = 79) [11]	2 (1–6)	70	1, 4	60,8	15,2	25,3 (ОХЧО–20,3)	Н/д МО–15,2	9,7	25,6
P. Rodon et al. (n = 73) [12]	1	70	1, 8	67,1	10,9	34,2 (ОХЧО–12,3)	13,6	4–77,2	4–85,0

Примечание. Н/д – нет данных, ОЧО – общая частота ответа, СЗ – стабилизация заболевания, МО – минимальный ответ, ЧО – частичный ответ, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, пПО – почти полный ответ, ПО – полный ответ, БПВ – беспрогрессивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость.

Так, S. Knop и соавт. представили данные исследований об использовании бендамустина у 31 пациента с ММ в возрасте до 70 лет с прогрессированием заболевания после курса ВДХТ и АТГСК. Начальная доза составляла 60 мг/м² и была увеличена до 100 мг/м² в 1-й и 2-й дни 28-дневного цикла. Токсичность была умеренной и в основном имела гематологические проявления, у 2 пациентов наблюдались инфекционные осложнения II степени токсичности. Общая частота ответа (ОЧО) составила 55 % [8].

M. Michael и соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа лечения 39 пациентов с РРММ, получавших «терапию спасения» бендамустином. Доза препарата составляла 80–150 мг в 1-й и 2-й дни ежемесячных циклов. Бендамустин в монотерапии применялся у 39 % пациентов, а 61 % дополнительно получали кортикостероидные препараты. Токсичность была низкой или умеренной и преимущественно проявлялась гематологическими нежелательными явлениями. Среди негематологических токсических эффектов преобладали гастроэнтерологические. ОЧО, по данным авторов, составила 36 % [9].

W. Ponisch и соавт. представили результаты ретроспективного анализа, проведенного у пациентов с РРММ, получавших бендамустин 60–120 мг/м² в 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м² – в 1, 4, 8-й и 11-й дни и преднизолон 100 мг – в 1, 2, 4, 8-й и 11-й дни, 1 курс длился 21 день. В анализ были включены 78 больных ММ, медиана возраста которых была 62 года. У 12 пациентов доза бендамустина была впоследствии увеличена. Медиана числа полученных циклов составила 2 (1–7), у большинства участников (54 пациента, 69 %) ответ на терапию наблюдался уже после 1-го цикла: ОЧО составила 69 %, у 3 больных был достигнут полный ответ (ПО), у 10 – неподтвержденный ПО, у 10 – очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и у 31 – частичный ответ (ЧО). Значительно более высокая частота развития гематологической токсичности и инфекций отмечалась у пациентов с ограниченной функцией костного мозга и предшествующей тяжелой панцитопенией по сравнению с больными с нормальным функционированием костного мозга, в то время как негематологическая токсичность при этой схеме применения препаратов была низкой и поддавалась коррекции. Таким образом, режим хорошо переносился и наблюдалось лишь небольшое количество значимых побочных эффектов [10].

L. Heinz и соавт. оценили эффективность терапии бендамустином в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном у 79 пациентов с РРММ. Средний возраст пациентов составил 64 года, медиана числа предшествующих линий терапии равна 2 (1–6). Бендамустин применялся в дозе 70 мг/м² в 1-й и 4-й дни, бортезомиб – 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8-й и 11-й дни, и дексаметазон в дозе 20 мг – в 1, 4, 8-й и 11-й дни. Длительность цикла составила 28 дней, максимальное количество циклов – 8. ОЧО составила

60,8 % (ПО – 15,2 %, ОХЧО – 20,3 % и ЧО – 25,3 %), а с учетом минимального ответа (МО) – 75,9%. Средняя длительность получения ответа от начала терапии составила 31 день. Частота достигнутого ответа в группах больных, принимавших ранее бортезомиб, леналидомид, а также оба этих препарата, была одинаковой. Выживаемость без прогрессии (БПВ) составила 9,7 мес, общая выживаемость (ОВ) – 25,6 мес [11].

P. Rodon и соавт. провели исследование, посвященное эффективности бендамустина в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном в лечении молодых пациентов с рецидивной и рефрактерной формами ММ. Ранее 73 больных получали 1 линию терапии, не включающую бендамустин (мелфалан и преднизолон получали 12 пациентов, мелфалан, преднизолон и талидомид – 44, леналидомид и дексаметазон – 14, другие препараты – 3). Пациенты получали бендамустин в дозе 70 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждого 28-дневного цикла, бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 8, 15-й и 22-й дни и дексаметазон 20 мг в 1, 8, 15-й и 22-й дни. Оценка терапии проводилась после 4 циклов. ОЧО составила 67,1 %, из них у 10,9 % пациентов достигнут ПО и у 12,3 % – ОХЧО, у 34,2 % – ЧО. Еще у 13,6 % пациентов достигнута стабилизация заболевания (СЗ), а оставшиеся 10,3 % пациентов были рефрактерными к терапии [12].

В качестве опции терапии ММ в ноябре 2013 г. бендамустин был одобрен в России [13]. На тот момент повсеместно доступным лечением в рамках федеральной программы «7 нозологий» служили бортезомибсодержащие режимы с эффективностью в рамках рутинной клинической практики, по данным eVOBS, около 72,7 % [14]. Лечение иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид) резистентных к бортезомибу и рецидивных форм ММ было недоступно для большинства пациентов вследствие дороговизны леналидомида и отсутствия государственной регистрации у талидомида. В настоящее время бендамустинсодержащие программы терапии ММ могут применяться в качестве альтернативного лечения резистентных к бортезомибу и леналидомиду форм заболевания, а также при невозможности проведения лечения ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами по причине токсичности или непереносимости.

Материалы и методы

Нами был проанализирован первый опыт применения бендамустина, отдельно и в комбинации с другими противомиеломными препаратами, на основании обобщенных данных, предоставленных 5 российскими гематологическими центрами, использовавшими бендамустинсодержащие программы в лечении РРММ в своей клинической практике начиная с 2011 г. В анализ были включены данные о 32 больных ММ (табл. 2). Средний возраст больных составил 67 (43–81) лет, а соотношение женщин и мужчин – 2,5:1 (23/9).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РРММ

Признак	Общая группа пациентов, получавших бендамустин	Группа В	Группа В+
Число пациентов, <i>n</i>	32	17	15
Медиана возраста, годы (диапазон)	67 (43–81)	67 (43–81)	58 (44–76)
Женщины/мужчины, <i>n</i>	2,5 (23/9)	15/2	8/7
Стадия (Durie–Salmon), <i>n</i> (%):			
IA	2 (6,3)	1 (3,15)	1 (3,15)
IIA	9 (28,1)	4 (12,5)	5 (15,6)
IIIA+IIIB	21 (65,6)	12 (37,5)	9 (28,1)
ISS (<i>n</i> = 23), <i>n</i> (%):			
I	4 (17,4)	2 (8,7)	2 (8,7)
II	7 (30,4)	4 (17,4)	3 (13,0)
III	12 (52,2)	3 (13,0)	9 (39,2)
Медиана количества линий химиотерапии, предшествующих бендамустину (диапазон)	2 (1–7)	4 (1–7)	2 (2–3)
Число пациентов с ММ, рефрактерных к бортезомибу, <i>n</i> (%)	12 (37,5)	7 (41,2)	5 (33,3)
ПО на предшествующих линиях терапии, <i>n</i> (%)	2 (6,3)	1 (3,1)	1 (3,1)
Анемия < 100 г/л на момент начала терапии бендамустином, <i>n</i> (%)	16 (50,0)	9 (28,1)	7 (21,9)
Креатинин > 177 мкмоль/л на момент начала терапии бендамустином, <i>n</i> (%)	5 (15,6)	3 (9,4)	2 (6,2)

Примечание. ISS—Международная стадирующая система.

Согласно классификации Durie–Salmon у 2 (6,3 %) пациентов на момент диагностики установлена IA, у 9 (28,1 %) — IIA, у 12 (37,5 %) — IIIA, у 9 (28,1 %) — IIIB стадия ММ. Анализ уровня альбумина и β-2-микроглобулина позволил определить стадию заболевания в соответствии с ISS у 23 (71,9 %) пациентов: ISS-I — 4 (17,4 %), ISS-II — 7 (30,4 %), ISS-III — 12 (52,2 %).

Все пациенты получали бортезомибсодержащие программы химиотерапии, медиана числа линий химиотерапии — 2 (1–7). При этом число рефрактерных к бортезомибу пациентов было 12 (37,5 %). ОЧО (не менее уровня С3) на предшествующих линиях терапии соответствовала 56,3 %, из них ПО был достигнут у 2 (6,3 %) пациентов. Критериям для кандидатов на проведение ВДХТ с АТГСК на момент диагностики ММ удовлетворяли 13 (40,6 %) пациентов, однако данная терапевтическая опция до начала терапии бендамустином была использована только у 7 (53,8 %) больных.

На основании бендамустинсодержащих режимов химиотерапии пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (В) вошли пациенты, получавшие бендамустин в режиме монотерапии (*n* = 2) или в комбинации с глюкокортикоидными гормонами (дексаметазон 12–20 мг или преднизолон 20–40 мг внутрь) (*n* = 15), всего 17 пациентов. Вторая группа (В+) получала бендамустин и дексаметазон в комбинации с другими противомиеломными препаратами: бортезоми-

бом (*n* = 11), иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид (*n* = 3)), программами терапии BVD (бендамустин, бортезомиб, дексаметазон), BLD (бендамустин, леналидомид, дексаметазон), BTD (бендамустин, талидомид, дексаметазон) или обоими препаратами одновременно (*n* = 1), всего 15 пациентов. Обычно бендамустин вводился в течение 2 дней каждого 28-дневного цикла — 1-й и 2-й или 1-й и 4-й, в комбинации с бортезомибом (1,3 мг/м² в 1, 4, 8-й и 11-й дни). Подробнее терапевтические режимы лечения больных РРММ представлены в табл. 3. Медиана дозы бендамустина составила 75 мг/м² (70–120 мг/м²), число проведенных бендамустинсодержащих циклов химиотерапии — от 1 до 9 (медиана 3 цикла).

Цитогенетические исследования методами рутинной цитогенетики и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) были проведены 16 (50 %) пациентам. Панель зондов для FISH-исследования была представлена маркерами транслокаций t(4;14) и t(11;14), а также делеций del13 и del17p хромосом. Генетические аномалии (ГА) были выявлены у 4/16 (25 %) пациентов. Транслокация t(4;14) и делеция 13-й хромосомы определялись с равной частотой 12,5 % (у 2 из 16 пациентов для каждой ГА), транслокация t(11;14) — с частотой 6,3 % (1/16). При этом у 1 пациента отмечалось сочетание 2 ГА — t(4;14) и del13 хромосомы (рис. 1).

Данные цитогенетического анализа позволили стратифицировать пациентов по группам риска сис-

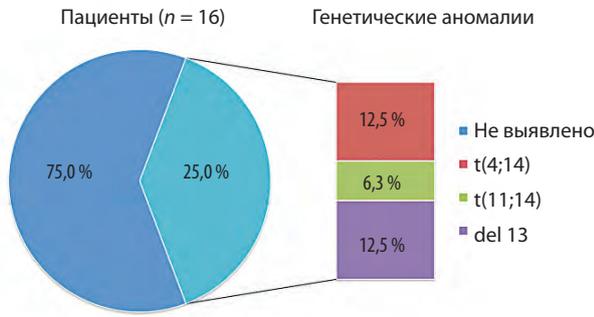


Рис. 1. Генетические аномалии у больных РРММ

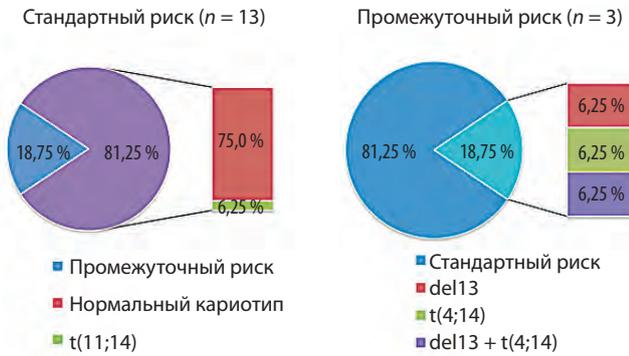


Рис. 2. Стратификация больных РРММ по группам риска mSMART 2.0 [15]

темы mSMART 2.0 для ММ: высокий риск – 0 (0 %), промежуточный – 3 (18,75 %), стандартный – 13 (81,25 %) пациентов (рис. 2).

Результаты и обсуждение

Использовавшиеся в исследованиях и послужившие основой к применению в российских гематологических центрах бендамустинсодержащие программы противомиеломной терапии [16] представлены в табл. 3.

Достигнутый эффект оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) [20]. ОЧО (включая С3) в обеих группах больных ММ, независимо от возраста и функции почек, составила 59,4 %, максимальным уровнем ответа был ЧО, который получили у 7 (21,9 %) пациентов. Разница между группами лечения по уровню достижения ЧО оказалась достоверной и была выше в группе В+ (40,0 %), чем в группе В (5,9 %, $p < 0,05$). Несмотря на отсутствие значимого различия, С3 также чаще достигалась в группе пациентов В+ (46,7 % против 29,4 % в группе В).

Интересен и тот факт, что из 5 пациентов, рефрактерных к бортезомибу, которые получали комбинированное лечение с включением бендамустина и бортезомиба (BVD), у 3 (60 %) был достигнут ответ на лечение. А имеющиеся данные о преодолении с помощью бендамустина рефрактерности к ритуксимабу при индолентных неходжкинских лимфомах позволяют предположить наличие схожего результата по отношению к бортезомибу, а также другим противомиеломным препаратам. Сама по себе констатация такого механизма действия бендамустина стимулирует обоснование и внедрение препарата в новые программы 1-й и 2-й линий лечения ММ, ВДХТ, а также кондиционирующие режимы для АТГСК.

Таблица 3. Бендамустинсодержащие программы лечения больных РРММ

Программы терапии, автор	Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения, дни (каждые 28 дней)	ОЧО, %	БПВ, мес
В-моно M. Michael et al., 2010 [10]	Бендамустин	80–150 мг/м ²	в/в	1 и 2 каждые 28 дней до прогрессии, максимального эффекта или выраженной токсичности	36	7
ВР G. Damaj et al., 2010 [17]	Бендамустин Преднизолон	60–150 мг/м ² Разные дозы	в/в в/в	1 и 2 1 и 2	30	9,3
BVD H. Ludwig et al., 2014 [18]	Бендамустин Бортезомиб Дексаметазон	70 мг 1,3 мг/м ² 20 мг	в/в в/в в/в	1 и 4 1, 4, 8 и 11 1, 4, 8 и 11	76	9,7
BLD S. Lentzsch et al., 2012 [19]	Бендамустин Леналидомид Дексаметазон	75 мг 10 мг 40 мг	в/в внутри в/в или внутри	1 и 2 1–21 1, 4, 8	76	6,1
Российские данные, 2015	Группа В: Бендамустин	70–100 мг/м ²	в/в	1 и 2	35,3	4,1
	Группа В+: Бендамустин	70–120 мг/м ²	в/в	1 и 2 или 1 и 4	86,7	7,2

Примечание. в/в – внутривенно.

Таблица 4. Проявления токсичности бендамустинсодержащих программ лечения РРММ

Токсичность	Частота токсических проявлений, n (%)	Частота токсических проявлений III–IV степени		
		всего, n (%)	группа В, n	Группа В+, n
Гематологическая				
Анемия	12 (37,5)	4 (12,5)	4	0
Нейтропения	17 (53,2)	10 (31,3)	5	5
Тромбоцитопения	7 (21,9)	2 (6,3)	0	2
Инфекции	7 (21,9)	7 (21,9)	2	5
Негематологическая				
Пулмонологическая	5 (15,6)	5 (15,6)	1	4
Гастроинтестинальная	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1
Кардиологическая	2 (6,3)	2 (6,3)	0	2*
Неврологическая	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1
Лихорадка	1 (3,1)	1 (3,1)	1	0

* У 1 пациента отмечена кардиологическая токсичность в виде развития острого инфаркта миокарда, повлекшего смерть.

У 3 пациентов терапия бендамустином позволила «выиграть время» и начать противорецидивную терапию леналидомидом. Достигнутый у 1 из этих пациентов ЧО дал возможность использовать ВДХТ с последующей АТГСК и углублением ответа до ОХЧО. Данные литературы и ранее проведенное нами исследование показали отсутствие заметного влияния бендамустина на качество проведения заготовки стволовых гемопоэтических клеток при стандартных режимах праймирования «циклофосфамид 1,5–3,0 г/м² и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 10 мг/кг» и пролиферативный потенциал клеток [21, 22].

Профиль токсичности применения бендамустина в соответствии с критериями СТСАЕ Version 4.0 [23] представлен в табл. 4. При этом необходимо отметить, что на момент начала терапии бендамустином 71,9 % пациентов имели проявления гематологической токсичности (III–IV степени – 37,5 % (n = 12)).

В целом лечение бендамустином сопровождалось гематологической токсичностью у 17 (53,2 %) пациентов. Анемия III–IV степени развилась у 4 (12,5 %) пациентов, тромбоцитопения III–IV степени – у 2 (6,3 %), нейтропения III–IV степени – у 10 (31,3 %). Инфекционные осложнения III–IV степени развились у 7 (21,9 %) пациентов, чаще у тех, кто получал высокие дозы дексаметазона.

Основные категории негематологической токсичности были представлены пульмонологической, кардиологической и гастроинтестинальной. Частота встречаемости и тяжесть проявления неврологической токсичности в группе пациентов, получавших бортезомиб в комбинации с бендамустином, соответствовали профилю неврологической токсичности бортезомибсодержащих программ противомиеломной

терапии. Летальность составила 21,9 %. Причинами смерти пациентов послужили: прогрессирование заболевания – 5 случаев, трансформация в плазмоклеточный лейкоз – 1, острый инфаркт миокарда – 1.

Медиана продолжительности времени до прогрессирования в обеих группах составила 5,3 мес при времени наблюдения 0,8–18,3 мес. Анализ БПВ пациентов выявил достоверные различия между группами: 4,1 мес в группе В против 7,2 мес в группе В+, $p = 0,017$ (рис. 3). Еще более показательные различия в БПВ между группами лечения были выявлены у больных ММ, стратифицированных по mSMART 2.0 как пациенты стандартного риска течения заболевания. Так, медиана БПВ составила 4,1 мес в группе В (n = 8), а в группе В+ (n = 5) она достигнута не была

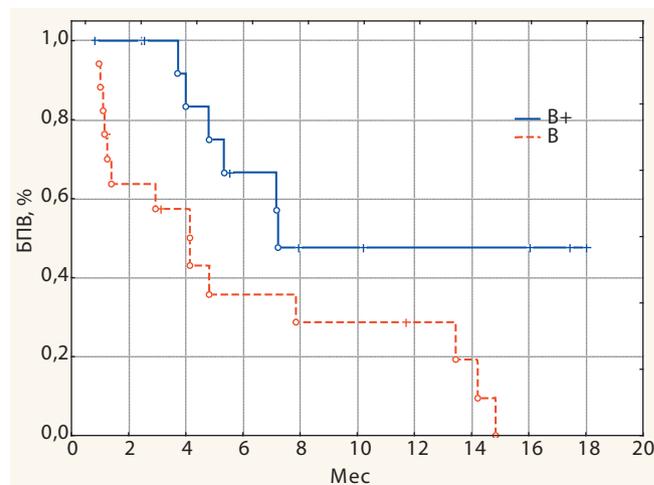


Рис. 3. БПВ больных ММ, получавших бендамустин в варианте монотерапии (группа В) и в комбинации с другими противомиеломными препаратами (В+)

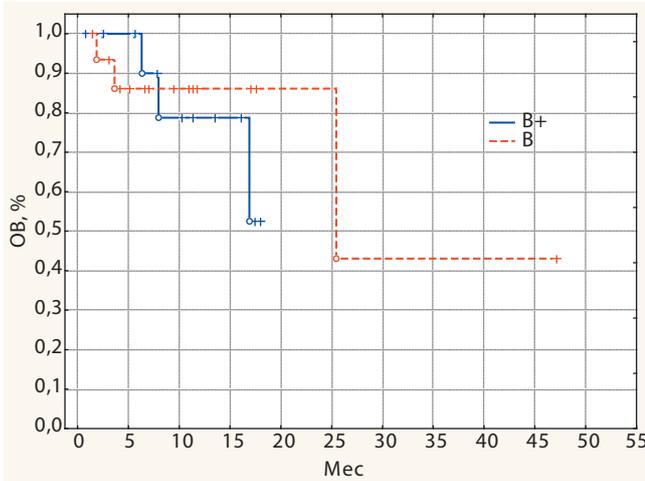


Рис. 4. ОВ больных ММ, получавших бендамустин в варианте монотерапии (группа В) и в комбинации с другими противомиеломными препаратами (В+)

($p = 0,013$). При этом на момент проведения анализа все 5 пациентов группы В+ (максимальное время наблюдения 18 мес) были живы. Продолжительность БПВ 3 больных ММ, стратифицированных по mSMART 2.0 как пациенты промежуточного риска, составила 1,2; 1,4 и 7,8 мес.

Медиана продолжительности ОВ (от начала применения бендамустина) в группе В на момент анализа (февраль 2015 г.) составила 25,4 мес и не была достиг-

нута в группе В+ (максимальное время наблюдения 18 мес).

Заключение

Проведенный анализ данных литературы и собственный опыт позволяют констатировать, что бендамустин-содержащие программы могут рассматриваться как опция лечения РРММ, в основном в качестве терапии 2-й и 3-й линий, при невозможности лечения бортезомиб- или леналидомидсодержащими программами или как метод преодоления резистентности к ним (бортезомибу, леналидомиду). Установлено, что большинство больных ММ, независимо от возраста и функциональной способности почек, а также генетических факторов прогноза, отвечали на терапию. В то же время большое количество клинических исследований, в которых комбинации различных противомиеломных агентов с бендамустином рассматриваются в качестве перспективных для первичного лечения ММ, позволяет надеяться на новые результаты в лечении пациентов. Сравнительно благоприятный профиль токсичности и возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью дают преимущество бендамустину перед другими цитостатическими препаратами при планировании лечения пожилых и соматически компрометированных больных ММ. Правильное использование бендамустина гематологами расширит их терапевтические возможности и приведет к улучшению оказываемой пациентам с ММ медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

- Gentile M., Recchia A.G., Mazzoneetal C. et al. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(1):1–22.
- Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. *Клиническая онкогематология* 2008;1(4):315–22. [Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Kariagina E.V. et al. Bortezomib (Velcade) for initial treatment of multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(4):315–22. (In Russ.)].
- Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W. et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population based study of patients diagnosed in Sweden. *J Clin Oncol* 2007;25:1993–9.
- Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе. *Онкогематология* 2010;4:6–13. [Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Kariagina E.V. et al. Modern strategies in therapy of elderly patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;4:6–13. (In Russ.)].
- Pocock N. Bendamustine for the fourth-line treatment of multiple myeloma. *London cancer new drugs group rapid review*, 2013. 7 p.
- Kalaycio M. Clinical experience with Bendamustine: A new treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Leukemia* 2008;2(4):223–9.
- Lorenzo L. The Alkylating Properties of Bendamustine. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9(8):3–5.
- Knop S., Straka C., Haen M. et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287–8.
- Michael M., Bruns I., Bölke E. et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res* 2010;15(1):13–9.
- Ponisch W., Bourgeois M., Moll B. et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;139:499–508.
- Heinz L., Hedwig K., Clemens L. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985–91.
- Rodon P., Hulin C., Pegourie B. et al. Bendamustine, bortezomib, and dexamethasone (BVD) in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): The Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) 2009-01 protocol. *J Clin Oncol* 2012;30;abstr 8014.
- http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Net_trebut_vnesenia\Net_ND_IZM\437575\IP_IZM&idReg=38926&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2.
- Абдулкадыров К.М., Волошин С.В., Шмидт А.В., Шуваев В.А. Эффективность бортезомиба при лечении больных рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (анализ российских данных исследования eVOBS). *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):22–5. [Abdulkadyrov K.M., Voloshin S.V., Schmidt A.V., Shuvaev V.A. Bortezomib efficiency in patients with relapsing and refractory multiple myeloma (analysis of the Russian data of EVOBS). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(3):22–5. (In Russ.)].

15. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):360–76.
16. Волошин С.В., Шмидт А.В., Гарифуллин А.Д. и др. Бендамустин в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(1):83. [Voloshin S.V., Schmidt A.V., Garifullin A.D. et al. Bendamustine in treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(1):83. (In Russ.)].
17. Damaj G., Malard F., Hulin C. et al. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk Lymphoma* 2012;53(4):632–4.
18. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985–91.
19. Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R.C. et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012;119(20):4608–13.
20. Durie B.G.M., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
21. Ponisch W., Wiesler J., Leiblein S. et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells after intensive bendamustine pre-treatment in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116;abstr 4439.
22. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Волошин С.В. и др. Заготовка трансплантата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным: частота и причины неудачных сборов. РМЖ. Приложение. *Онкология* 2013;4(1):30–5. [Gritsaev S.V., Kuzyaeva A.A., Voloshin S.V. et al. Separation of transplant for autologous stem cells transplantation by oncohematological patients: frequency and reasons of unsuccessful collecting. *RMJ. Appendix. Oncologiya = Oncology* 2013;4(1):30–5. (In Russ.)].
23. Savarese D.M.F. Common terminology criteria for adverse events. Version 4.0. National Cancer Institute, 2009. 194 p.

Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга

Т.И. Ионова^{1,2}, Т.П. Никитина^{1,2}, Е.Г. Ломаиа³, Г.Б. Кучма⁴, Е.Р. Мачюлайтене⁵,
Е.И. Усачёва⁶, Т.В. Шнейдер⁷, А.Ю. Родионова², К.А. Курбатова²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

²Межнациональный центр исследования качества жизни; Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Артиллерийская, 1;

³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴Оренбургская государственная медицинская академия; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

⁵Поликлиника №31 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁶Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, СПбГМУ им. И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁷Ленинградская областная клиническая больница; Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49

Контакты: Татьяна Ивановна Ионова tation16@gmail.com

В статье представлены результаты многоцентровой наблюдательной программы «Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания в отдаленные сроки 2-й линии терапии» (2012–2015 гг.). В условиях реальной клинической практики проведен анализ эффективности и безопасности терапии 2-й линии дазатинибом у 30 больных в хронической фазе хронического миелолейкоза (ХМЛ) в течение 2 лет после начала лечения на основании клинических данных и оценок препарата пациентами, включая оценку показателей качества жизни и профиля симптомов.

Средний возраст больных составил 48 лет (стандартное отклонение – 13,1 года), соотношение мужчины/женщины 14/16, индекс коморбидности – от 0 до 5 баллов. Все больные в качестве 2-й линии терапии ХМЛ получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут. Обследование больных проводили через 12, 18 и 24 мес после начала 2-й линии терапии. Полный гематологический ответ (ГО) достигнут или сохранен у 96,3 % пациентов, полный цитогенетический ответ – у 66,6 %, полный, или большой, молекулярный ответ – у 60 % больных. Применение дазатиниба в течение 2 лет терапии сопровождалось хорошей переносимостью: гематологические и негематологические нежелательные явления III–IV степени наблюдались редко и ни в одном случае не привели к отмене препарата. Оценку качества жизни проводили с помощью общего опросника оценки качества жизни – RAND SF-36, оценку спектра симптомов – с помощью опросника оценки симптомов у больных ХМЛ (Comprehensive Symptom Profile-Leuk-CML, CSP Leuk-CML). Статистическую значимость различий показателей оценивали с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» (generalized estimated equation, GEE). Показатели физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья у больных ХМЛ значительно улучшились по сравнению с соответствующими показателями до начала 2-й линии терапии ($p < 0,05$); выраженность некоторых актуальных симптомов стала существенно ниже, чем до начала 2-й линии терапии; уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы ($p = 0,01$). Через 24 мес после начала терапии дазатинибом у 83 % больных ХМЛ зарегистрирован ответ на лечение относительно качества жизни в виде улучшения или стабилизации состояния.

Результаты наблюдения ограниченного числа больных ХМЛ в условиях реальной клинической практики подтвердили данные о клинической эффективности и безопасности терапии дазатинибом, полученные в клинических исследованиях, а также продемонстрировали важность учета мнения больного при оценке эффекта и безопасности терапии дазатинибом в отдаленные сроки.

Ключевые слова: качество жизни, профиль симптомов, хронический миелолейкоз, дазатиниб, эффект терапии, безопасность терапии, длительный мониторинг

Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up

T.I. Ionova^{1,2}, T.P. Nikitina^{1,2}, E.G. Lomaia³, G.B. Kuchma⁴, E.R. Machyulyatene⁵,
E.I. Usacheva⁶, T.V. Shnaider⁷, A. Yu. Rodionova², K.A. Kurbatova²

¹ N.I. Pyrogov National Medical-Surgical Center; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia;

² Multinational Center for Quality of Life Research; 1 Artilleriyskaya St., St. Petersburg, 191014, Russia;

³ Northwest Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia;

⁴ Orenburg State Medical Academy; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia;

⁵ Polyclinic №31 of I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University; 6/8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

⁶ R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University;
6/8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

⁷ Regional Hospital, St. Petersburg; 45–49 Lunacharskogo Prosp., St. Petersburg, 194291, Russia

The article is focused on the results of the multicenter observational study "Quality of life and symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in long-term follow-up of second-line treatment" (2012–2015). Thirty imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase were observed in the real-world clinical setting during 24 months after start of second-line treatment with dasatinib. Mean age – 48 years old (SD = 13.1); males/females – 14/16; one third of patients were with comorbidity, Charlson Index – 0–5 scores. All the patients received dasatinib in the dosage of 100 mg daily. Study time points – 12, 18 and 24 months after second-line treatment start. Treatment outcomes were analyzed in terms of clinical efficacy and safety as well as in terms of patient-reported outcomes, including quality of life and symptom profile assessment. For quality of life and symptom assessment the SF-36 and CSP-CML questionnaires were used, respectively. Statistically significant changes in quality of life and symptom severity were analyzed by generalized estimated equation (GEE). Complete hematological response was observed in 96.3 % patients, complete cytogenetic response – in 66.6 % patients, complete or major molecular response – in 60 % patients. The acceptable tolerability of dasatinib treatment was shown during long-term follow-up: hematological and non-hematological serious adverse events were rare and didn't lead to treatment discontinuation. Significant improvement of physical functioning, role physical functioning, role emotional functioning, vitality and mental health as compared to base-line parameters was observed ($p < 0.05$). The severity of a number pronounced symptoms decreased and the proportion of patients with severe symptoms reduced ($p = 0.01$) after 24 months of second-line treatment start. Quality of life treatment response in terms of stabilization or improvement was registered in 83 % of patients. The data of this real-world study in CML patients are in line with the results of clinical studies in terms of dasatinib treatment efficacy and safety. In addition, they demonstrate the value of patient-reported outcomes to evaluate benefits and risks of long-term dasatinib treatment from patient perspective.

Key words: quality of life, symptom profile, chronic myeloid leukemia, dasatinib, treatment efficacy, safety, long-term follow-up

Введение

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является иматиниб [1–3]. Однако, несмотря на то что многие больные хорошо отвечают на терапию иматинибом, в последующем у значительной части пациентов исчезает первоначальный ответ на лечение. При непереносимости или резистентности к иматинибу актуален своевременный перевод больных ХМЛ на лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения [1, 2, 4, 5]. Один из перспективных вариантов 2-й линии терапии – дазатиниб (Спрайсел®, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb) – многонаправленный пероральный ингибитор киназной активности BCR-ABL, SRC, c-KIT, эфринов и PDGFR-β. Данные об эффективности и безопасности дазатиниба представлены в ряде крупных международных исследований [2, 6–14].

Следует отметить, что в последнее время в международном гематологическом сообществе при оценке эффекта и безопасности лечения ХМЛ все большее внимание уделяется оценкам самих пациентов [15–20], которые содержат информацию о заболевании и лечении, полученную непосредственно от больного и позволяющую судить об эффекте проводимого ле-

чения, а также о его рисках с точки зрения самого пациента. Таким образом, при комплексной оценке эффекта и безопасности терапии ХМЛ, помимо определения клинического эффекта и побочных реакций, важными составляющими являются качество жизни и профиль симптомов больного [15, 21–25].

В 2012–2014 гг. в России успешно реализована многоцентровая проспективная наблюдательная программа «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом». Результаты данной программы, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют об эффективности и безопасности 2-й линии терапии дазатинибом как на основании клинических данных, так и с точки зрения пациентов [26–31]. В рамках программы пациентов наблюдали в течение 1-го года терапии дазатинибом.

Важное научное и практическое значение имеет оценка эффективности и рисков 2-й линии терапии ХМЛ в отдаленные сроки лечения, в том числе и по отзывам пациентов. К настоящему времени сведения об эффективности и безопасности дазатиниба

в качестве 2-й линии терапии ХМЛ и влияния лечения на качество жизни пациентов крайне ограничены [32, 33], поэтому в условиях реальной клинической практики актуально изучение качества жизни и симптомов, а также клинических данных у больных ХМЛ в течение 2 лет терапии дазатинибом.

Настоящее исследование — продолжение программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом». В задачи исследования входило изучение показателей качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ в хронической фазе заболевания при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом в течение 2 лет терапии дазатинибом. В задачи исследования также входило определение показателей гематологического ответа (ГО), молекулярного ответа (МО) и цитогенетического ответа (ЦО) на терапию и частоты побочных эффектов лечения в течение этого же времени.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 30 больных ХМЛ из 17 лечебных учреждений РФ, которые в течение года получали дазатиниб в качестве 2-й линии терапии. Средний возраст больных составил 48 лет (стандартное отклонение 13,1 года); мужчины/женщины — 14/16. Общесоматический статус по шкале ECOG у подавляющего большинства больных составил 0–1 балл, т.е. пациенты были полностью активны и способны выполнять такие же нагрузки, как и до заболевания, или соответствовали категории амбулаторных больных, способных выполнять легкую работу. У 1/3 больных зафиксировали сопутствующие заболевания, среди которых почечная патология, заболевания печени без печеночной недостаточности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патология периферических сосудов, цереброваскулярная и неврологическая патология. Индекс коморбидности (Charlson Index) — от 0 до 5 баллов.

Все больные в качестве 2-й линии терапии ХМЛ получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут.

Обследование больных проводили через 12, 18 и 24 мес после начала терапии 2-й линии. Оценивали гематологический, цитогенетический и молекулярный ответ на лечение. Критерии ответа определяли на основании современных рекомендаций Европейской организации по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) [2]. Нежелательные явления оценивали по шкале токсичности CTCAE v3.0 [34]. Индекс коморбидности определяли на основании карты сопутствующей патологии [35, 36]. Оценку качества жизни и спектра симптомов проводили с помощью общего опросника — RAND SF-36 и опросника оценки симптомов у больных ХМЛ (Comprehensive Symptom Profile-Leuk-CML, CSP Leuk-CML), соответственно.

RAND SF-36 является общим опросником оценки качества жизни и может применяться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у онкологических больных, включая больных ХМЛ [23, 37]. Он состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника RAND SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Опросник CSP Leuk-CML относится к новой генерации опросников такого типа. Данный инструмент разработан в рамках совместного российско-американского проекта Центром изучения качества жизни и здоровья в Нью-Джерси (New Jersey Center for Quality of Life and Health Outcome Research) и Межнациональным центром исследования качества жизни в соответствии с рекомендациями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) [38]. Он предназначен для оценки спектра и выраженности симптомов у больных ХМЛ. С помощью данного опросника можно провести полноформатный скрининг 47 симптомов, получить информацию об их выраженности и определить профиль. В нем 47 цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал для определения выраженности симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома, которую можно представить).

Информацию о показателях качества жизни и симптомах до начала терапии 2-й линии получали из данных программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом».

Интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) рассчитывали методом интегральных профилей на основании шкал опросника RAND SF-36 [22]. Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, оценивали изменения ИПКЖ путем сравнения его в разные сроки 2-й линии терапии с исходными значениями. В зависимости от характера изменения ИПКЖ ответ на лечение определяли как улучшение, стабилизацию или ухудшение.

Статистический анализ

Анализ изменения качества жизни в процессе лечения проводили во всей группе больных, включенных в исследование (принцип «начавшие получать лечение» — intention-to-treat analysis, ИТТ), и в группе больных на протяжении всего срока наблюдения (принцип «в соответствии с протоколом» — per protocol analysis, PP), безопасность проанализирована для всех исследуемых больных.

Таблица 1. Эффективность терапии дазатинибом у больных ХМЛ в разные сроки лечения

Ответ на терапию	Через 12 мес, n (%)	Через 18 мес, n (%)	Через 24 мес, n (%)
Полный ГО	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,4)
Частичный ГО	1 (3,3)	2 (6,7)	–
Отсутствие ГО	–	–	1 (3,3)
Выбывание ГО	–	–	1 (3,3)
Полный ЦО	14 (56,0)	14 (66,7)	16 (66,6)
Частичный ЦО	5 (20,0)	4 (19,0)	4 (16,7)
Малый ЦО	2 (8,0)	2 (9,5)	1 (4,2)
Отсутствие ЦО	4 (16,0)	1 (4,8)	2 (8,3)
Выбывание ЦО	–	–	1 (4,2)
Не определяли/нет данных ЦО	5	9	6
Полный МО	8 (34,8)	9 (45,0)	9 (36)
Большой МО	5 (21,7)	5 (25,0)	6 (24)
Отсутствие МО	10 (43,5)	6 (30,0)	9 (36)
Выбывание МО	–	–	1 (4)
Не определяли/нет данных МО	7	10	5

Примечание. Процент указан от числа больных, у которых определяли ответ.

Данные представлены в виде средних арифметических значений, числа наблюдений, процентных долей и доверительных интервалов (ДИ).

Оценку статистической значимости различий показателей проводили с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» (generalized estimated equation, GEE); учитывали факторы, которые могут влиять на качество жизни. Анализ частот и процентных соотношений признака проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона для оценки связи между переменными. Клинически значимые различия определяли на основании величины эффекта (effect size, ES). Величина эффекта – разность между средними величинами, деленная на стандартное отклонение. Использовали следующие градации величины эффекта: 0 – < 0,2 – нет эффекта; 0,2 – < 0,5 – малый эффект; 0,5 – < 0,8 – средний эффект; $\geq 0,8$ – большой эффект.

Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность и безопасность терапии дазатинибом у больных ХМЛ

Из 30 включенных в исследование больных 27 получали дазатиниб во 2-й линии терапии в течение 2 лет и были обследованы через 12, 18 и 24 мес после ее на-

чала. Выбыли из исследования 3 пациента: 1-й – через 20 мес лечения дазатинибом в связи с неудовлетворительным эффектом терапии (потеря полного ГО и частичного ЦО, отсутствие МО); 2-й – через 21 мес по обстоятельствам, не связанным с исследованием; 3-й – через 21 мес в связи с отказом от заполнения опросников, обусловленным тяжелым психологическим состоянием в связи с выявленным раком желудка.

Для изучения клинического ответа на терапию дазатинибом в отдаленные сроки лечения анализировали характеристики ГО, ЦО и МО через 12, 18 и 24 мес после начала лечения.

Согласно представленным данным (табл. 1), через 12 и 18 мес после начала терапии дазатинибом у всех больных, включенных в исследование, наблюдали ГО. Через 24 мес полный ГО достигнут или сохранен у 93,4 % больных; у 1 пациента ГО был потерян. Анализ данных ЦО показал, что через 12 мес после начала лечения дазатинибом полный ЦО зарегистрирован у 56 % больных, через 18 мес – у 66,7 %, через 24 мес – у 66,6 %. МО достигнуто у большинства пациентов, у которых есть данные по МО. Через 12 мес 56,5 % больных имели МО: полный – 34,8 % пациентов, большой – 21,7 %. Через 18 мес у 70 % больных зарегистрирован МО: полный – у 45 % пациентов, большой – у 25 %. Через 24 мес терапии дазатинибом частота МО составила 60 % (95 % ДИ 38–78 %): частота полного МО – 36 % (95 % ДИ 18–57 %), большого МО – 24 % (95 % ДИ 9–45 %). Отметим, что характе-

ристики клинического ответа у пациентов с коморбидностью и без таковой были сходными.

Таким образом, через 24 мес 2-й линии терапии дазатинибом у большинства больных ХМЛ зарегистрирован клинический ответ. Через 24 мес лечения частота составила: полного ГО – 93,4 % (95 % ДИ 78–99 %); полного ЦО – 66,6 % (95 % ДИ 44–84 %); МО – 60 % (95 % ДИ 38–78 %), т.е. у большинства пациентов достигнут оптимальный ответ на лечение [2, 10]. Причем у большей части пациентов, достигших МО, был полный МО, что свидетельствует о его глубине. Полученные данные о частоте клинического ответа на терапию дазатинибом через 24 мес лечения несколько выше, чем в опубликованных клинических исследованиях [10–12]. Это, вероятно, связано с небольшим объемом исследуемой выборки и отсутствием данных о ЦО и МО у некоторых пациентов.

Для изучения переносимости и безопасности терапии дазатинибом провели анализ встречаемости нежелательных явлений у больных в течение 2-го года лечения – через 18 и 24 мес после начала терапии. Информация представлена в виде числа случаев согласно степени тяжести по шкале СТСАЕ v3.0 (табл. 2).

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии дазатинибом у пациентов через 18 и 24 мес были: слабость (36,7 и 33,3 % соответственно), головная боль (33,3 и 25,9 %), артралгия, миалгия (20,0 и 22,2 %), повышенное потоотделение (20,0 и 14,8 %), нарушение памяти (16,7 и 14,8 %).

В течение 2-го года терапии дазатинибом наблюдали 1 (3,3 %) случай выпотного плеврита III степени тяжести по шкале СТСАЕ v3.0 – у женщины 65 лет через 19 мес после начала терапии дазатинибом. Лечение временно (на 3 нед) прекратили. Для купирования выпотного плеврита применяли антибиотикотерапию и мочегонные средства. Динамика была положительной.

Среди серьезных гематологических нежелательных явлений в течение 2-го года лечения зарегистрировали 2 случая нейтропении III и IV степени тяжести; из тяжелой негематологической токсичности отмечены: ухудшение памяти – 3 случая, головная боль – 3, патология желудочно-кишечного тракта – 3, артралгия/миалгия – 2, слабость – 2, перемена настроения – 2, бессонница – 2, нарушение зрения – 2, гипергликемия – 2, нейропатия – 1, нарушение сердечного ритма – 1, диарея – 1 случай. У 1 пациентки из-за нейтропении IV степени тяжести (через 17 мес после начала терапии) дазатиниб был временно отменен – перерыв в лечении составил 1 мес.

Зарегистрированные в течение 2-го года терапии дазатинибом нежелательные явления по спектру и степени тяжести соответствуют данным литературы [10, 11, 13].

Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ в течение 2-го года терапии дазатинибом

Анализ динамики показателей качества жизни провели в 2 группах пациентов:

– пациенты, наблюдавшиеся в течение всего исследования (анализ «в соответствии с протоколом»), $n = 27$;

– все пациенты, включенные в исследование (анализ «начавших получать лечение»), $n = 30$.

При определении статистической значимости различий с помощью метода «обобщенные уравнения оценки» учитывали следующие факторы, оказывающие влияние на качество жизни: пол, возраст и исходное качество жизни больного. На рис. 1 и 2 представлены средние показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 и ИПКЖ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся «в соответствии с протоколом».

В процессе терапии дазатинибом у больных ХМЛ зарегистрирована стабилизация или улучшение показателей качества жизни. После 18 мес 2-й линии терапии большинство показателей повышается. Статистически значимые изменения выявлены по шкалам: жизнеспособность и психическое здоровье, а также по ИПКЖ; клинически значимые изменения малой силы – по шкалам физического функционирования, жизнеспособности, психического здоровья и по ИПКЖ (ES 0,34–0,45). Через 24 мес после начала терапии в группе пациентов выявлены статистически значимые изменения показателей по шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье и по ИПКЖ; клинически значимые изменения малой или средней силы получены по указанным выше шкалам и по ИПКЖ (ES 0,44–0,62).

На рис. 3 и 4 представлены средние показатели качества жизни и средние значения ИПКЖ в группе больных, «начавших получать лечение».

Видно, что через 18 мес терапии в группе «начавших получать лечение», выявлено статистически значимое улучшение жизнеспособности (уровня энергии) и психического здоровья, а также ИПКЖ; данные изменения клинически значимы (ES 0,39–0,4). Через 24 мес после начала терапии статистически значимое улучшение наблюдали по шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье, а также по ИПКЖ. Полученные различия были также клинически значимы (ES 0,4–0,55).

Таким образом, через 2 года после начала 2-й линии терапии дазатинибом у больных ХМЛ значимо улучшаются физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье. ИПКЖ больных существенно выше, чем до начала терапии, – 0,52 против 0,39 ($p < 0,005$; ES 0,55).

Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, значение ИПКЖ у каждого пациента через 18 и 24 мес терапии сравнивали с соответ-

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в течение 2-го года терапии дазатинибом

Нежелательные явления	18 мес, n					24 мес, n				
	Градация по шкале CTCAE v3.0									
	1	2	3	4	Всего	1	2	3	4	Всего
<i>Гематологические нежелательные явления</i>										
Нейтропения	1	1	1	1	4	1	–	–	–	1
Анемия	3	1	–	–	4	1	2	–	–	3
Тромбоцитопения	2	–	–	–	2	2	1	–	–	3
<i>Негематологические нежелательные явления</i>										
Выпотной плеврит	–	–	1	–	–	–	1	–	–	1
Артралгия/миалгия	5	1	–	–	6	1	3	1	1	6
Слабость	5	5	1	–	11	2	6	1	–	9
Одышка	1	3	–	–	4	4	2	–	–	6
Нейропатия	1	1	1	–	3	1	1	–	–	2
Нарушение памяти	1	2	2	–	5	–	3	–	1	4
Головная боль	3	4	2	1	10	3	2	2	–	7
Нарушение сердечного ритма	1	3	–	–	4	1	3	–	1	5
Кожные проявления	3	–	–	–	3	4	1	–	–	5
Диарея	–	2	1	–	3	2	1	–	–	3
Нарушения зрения	1	–	2	–	3	1	1	1	–	3
Гипергликемия	–	–	–	1	1	–	–	1	1	2
Перемены настроения	2	2	1	–	5	1	1	1	–	3
Кожный зуд	1	1	–	–	2	2	–	–	–	2
Нарушения мочеполовой системы	1	1	–	–	2	–	1	–	–	1
Прибавка в весе	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–
Тошнота	–	1	–	–	1	–	1	–	–	1
Патология желудочно-кишечного тракта	–	1	2	–	3	2	–	2	–	4
Головокружение	2	2	–	–	4	3	2	–	–	5
Отеки	2	–	–	–	2	–	2	–	–	2
Кашель	–	1	–	–	1	–	–	–	–	–
Бессонница	–	2	1	–	3	2	1	2	–	5
Повышение аспартатаминотрансферазы	1	1	–	–	2	1	–	–	–	1
Повышение аланинаминотрансферазы	–	2	–	–	2	1	–	–	–	1
Алопеция	–	–	–	–	–	–	–	1	1	2
Озноб	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Повышенное потоотделение	3	3	–	–	6	–	2	2	–	4
Геморрагии	1	–	–	–	1	1	–	1	–	2
Судороги	1	1	–	–	2	1	1	–	–	2

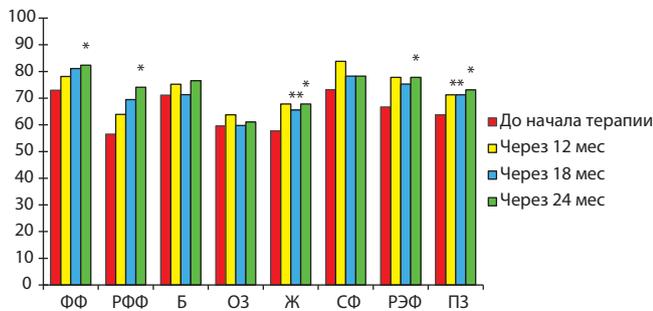


Рис. 1. Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся в течение всего исследования; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$

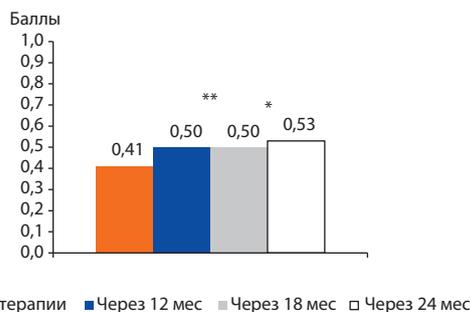


Рис. 2. Средние значения ИПКЖ у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе больных, наблюдавшихся в течение всего исследования; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

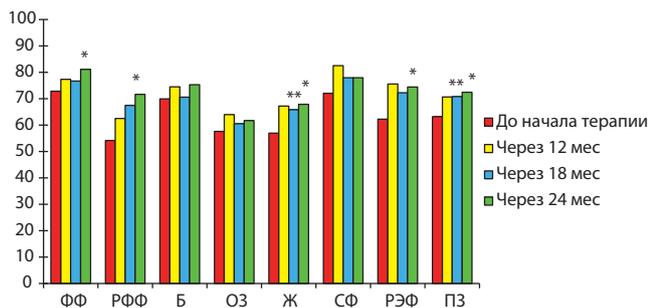


Рис. 3. Средние показатели качества жизни у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе «начавшие получать лечение»; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

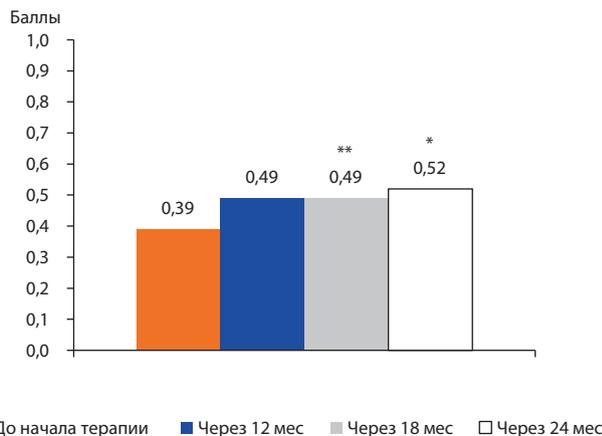


Рис. 4. Средние значения ИПКЖ у больных ХМЛ в разные сроки терапии дазатинибом в группе «начавшие получать лечение»; * $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{24мес}$; ** $p < 0,05$ между $T_{скр}$ и $T_{18мес}$

ствующим показателем до лечения. Через 18 мес после начала терапии у 83 % больных наблюдали ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения (73 %) или стабилизации (10 %). Данные результаты сохранялись через 24 мес терапии. Характеристики ответа на лечение, связанного с качеством жизни, были сходными у пациентов с коморбидностью и без таковой.

Таким образом, в процессе 2-й линии терапии дазатинибом наблюдается стабилизация или улучшение показателей качества жизни у больных ХМЛ. Через 24 мес терапии дазатинибом зарегистрированы существенные положительные изменения качества жизни больных:

- по сравнению с показателями до начала 2-й линии терапии значительно улучшились физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье;
- ИПКЖ больных существенно выше, чем до начала терапии;
- у 83 % больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации (73 и 10 % соответственно).

Для изучения профиля симптомов у больных ХМЛ провели анализ спектра и выраженности симптомов в разные сроки терапии дазатинибом. Встречаемость симптомов на фоне терапии дазатинибом менялась незначительно: до начала 2-й линии терапии симптомы имелись у всех больных; через 24 мес – у 85,2 %. При этом статистически значительно уменьшилась доля пациентов, испытывавших выраженные (≥ 5 баллов) симптомы: 68 % больных до начала терапии дазатинибом против 48,1 % через 18 мес ($p = 0,01$).

Была проанализирована динамика актуальных симптомов в процессе 2-й линии терапии дазатинибом. Актуальными считали симптомы, которые встречались у ≥ 50 % больных до начала лечения. Средняя выраженность актуальных симптомов в разные сроки терапии дазатинибом по данным опросника CSP Leuk-CML представлена на рис. 5.

Согласно представленным данным, через 24 мес после начала терапии наблюдалось уменьшение выраженности большинства актуальных симптомов. Клинически значимые изменения обнаружены для следующих симптомов: слабость (ES 0,36, малый эффект), потливость в покое (ES 0,53, средний эффект), одышка (ES 0,43, малый эффект), отеки (ES 0,5, средний эффект).

Кроме того, для каждого больного определяли индекс выраженности актуальных симптомов, представляющий собой среднюю выраженность 20 актуальных симптомов по опроснику CSP Leuk-CML. На рис. 6 представлена динамика данного индекса на протяжении терапии 2-й линии.

В процессе терапии дазатинибом индекс выраженности актуальных симптомов уменьшился; клинически значимое уменьшение выявлено через 18 мес

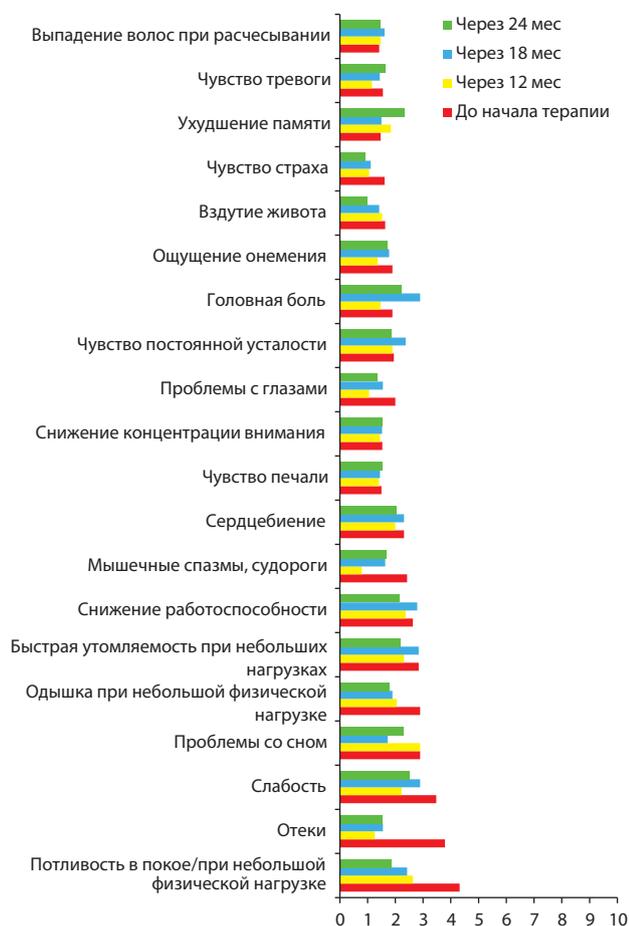


Рис. 5. Выраженность актуальных симптомов у больных ХМЛ в различные сроки терапии дазатинибом по данным опросника CSP Leuk-CML

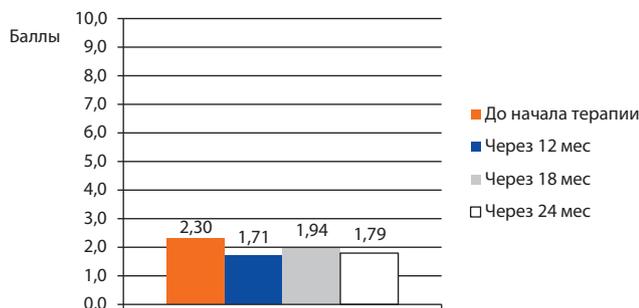


Рис. 6. Индекс выраженности актуальных симптомов у больных ХМЛ до начала, через 12, 18 и 24 мес терапии дазатинибом

(ES 0,28, различия малой силы по величине эффекта) и 24 мес (ES 0,48, различия малой силы по величине эффекта) после начала лечения. Статистически значимых различий выраженности симптомов не выявлено.

Таким образом, в отдаленные сроки терапии 2-й линии дазатинибом уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы, и снизилась выраженность актуальных симптомов в изучаемой группе больных.

Реализация данного исследования может рассматриваться как апробация комплексной модели опре-

деления результатов лечения больных ХМЛ, которая предусматривает наряду с оценкой клинического ответа на лечение проведение мониторинга качества жизни и актуальных симптомов. Изучение эффективности и безопасности терапии ХМЛ с точки зрения больного позволяет получить более полное представление об изменении состояния пациента в процессе терапии и в целом улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных. Отметим, что комплексный анализ динамики качества жизни и симптомов у больных ХМЛ в течение 2-го года терапии дазатинибом в условиях реальной клинической практики проведен впервые.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии дазатинибом с точки зрения пациента.

Выводы

В условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка эффективности и безопасности дазатиниба в качестве 2-й линии терапии ХМЛ; изучены изменения показателей качества жизни и спектра симптомов в течение 2 лет терапии.

Через 24 мес после начала 2-й линии терапии дазатинибом у большинства больных ХМЛ зарегистрирован клинический ответ на лечение. Полный ГО достигнут или сохранен у 96,3 % пациентов, полный ЦО — у 66,6 %. У 60 % больных наблюдали МО; из них у большинства — полный МО.

Зарегистрированные в течение 2-го года терапии дазатинибом нежелательные явления по спектру и степени тяжести соответствуют опубликованным данным клинических исследований [39–47]. Нами наблюдался 1 случай выпотного плеврита III степени тяжести. Среди тяжелых гематологических нежелательных явлений в течение 2-го года лечения зарегистрировали 2 случая нейтропении. Таким образом, применение дазатиниба в течение 2 лет показало хорошую переносимость: нежелательные гематологические и негематологические явления III–IV степени встречались редко и ни в одном случае не привели к отмене препарата.

Терапия дазатинибом в качестве 2-й линии лечения ХМЛ сопровождается улучшением качества жизни пациентов и снижением выраженности актуальных симптомов. Через 24 мес после начала терапии дазатинибом у 83 % больных ХМЛ зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения (73 %) или стабилизации (10 %). Показатели физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья у больных ХМЛ значительно улучшились по сравнению с соответствующими показателями до начала 2-й линии терапии; выраженность некоторых актуальных симптомов также существенно ниже; уменьшилась доля пациентов, имеющих значительно выраженные симптомы.

Результаты наблюдения ограниченной популяции больных ХМЛ в условиях реальной клинической практики подтвердили данные о клинической эффективности и безопасности терапии дазатинибом, полученные в клинических исследованиях, а также продемонстрировали важность оценки мнения больного при оценке эф-

фекта и безопасности терапии дазатинибом в отдаленные сроки лечения. Для повышения качества лечения больных ХМЛ в отдаленные сроки терапии препаратами ИТК может быть рекомендован мониторинг качества жизни и симптомов с использованием опросников SF-36 и CSP Leuk-CML.

Исследование выполнено при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в выполнении исследования специалистам-гематологам: Н.В. Новицкой (Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва), Л.К. Козловой (Оренбургская государственная медицинская академия), И.В. Санниковой, Ж.В. Поповой (Областная клиническая больница №1, Воронеж), И.О. Гушанской (Брянская областная больница), Т.В. Шелеховой (Областная клиническая больница, Саратов), В.В. Пилюшиной (Областная клиническая больница, Смоленск), Н.Б. Есефьевой (Областная клиническая больница, Ульяновск), Т.А. Киселевой (Республиканская клиническая больница, Чебоксары), Т.Ю. Клиточенко (Областной онкологический диспансер №1, Волгоград), Н.В. Бедерак (Центральная городская больница №7, Екатеринбург), И.В. Крыловой (Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург), О.Д. Сердюк (Краевой онкологический диспансер, Краснодар), Е.В. Васильеву (Краевая клиническая больница, Красноярск), Е.Т. Мюльбергер (Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова, Омск), М.А. Автоменко (ДБУЗ «Клиническая медсанчасть №1», Пермь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7):72–7.
2. 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.
3. Голеньков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология* 2012;3:17–21. [Golenkov A.K., Vysotskaya L.L., Trifonova E.V. et al. Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;3:17–21. (In Russ.)].
4. Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе (по материалам выступлений на Конгрессе гематологов). Москва, 3 июля 2012 г. *Онкогематология* 2012;3:8–16. [Practical aspects of chronic myeloid leukemia treatment in chronic phase (According to the presentations of the Congress of Hematology. Moscow, July 3, 2012. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;3:8–16. (In Russ.)].
5. Bubnoff N., Duyster J. Chronic myelogenous leukemia treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(7): 114–21.
6. Quintas-Cardama A., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009;2912–21.
7. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22(6):1–7.
8. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007;110:2309–15.
9. Shah N.P., Cortes J.E., Schiffer C.A. et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *J Clin Oncol* 2011;29:1634–42.
10. Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. *Онкогематология* 2013;2:22–33. [Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Zaritskiy A.Yu. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (Dasatinib, Nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;2:22–33. (In Russ.)].
11. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб. *Клиническая онкогематология* 2008;1(3):218–25. [Volkova M.A. New possibilities in the treatment of chronic myeloid leukemia: Dasatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(3):218–25. (In Russ.)].
12. Shah N., Kim D., Kantarjian H. et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95(2):232–40.
13. Wong S.F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009;2:10.
14. Krauth M., Herndlhofer S., Schmoek M. et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96(1):163–6.
15. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. The EHA SWG “Quality of life and symptoms”. Forum Service Editore. Genoa, Forum Service Editore, 2012. 206 p.
16. Efficace F., Cocks K., Breccia M. et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:123–35.
17. Efficace F., Rosti G., Aaronson N. et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(4):788–93.
18. Efficace F., Cardoni A., Cottone F. et al. Tyrosinekinase inhibitors and patient-reported outcomes in chronic myeloid leukemia: A systematic review. *Leuk Res* 2013;37(2): 206–13.
19. Baccarani M., Efficace F., Rosti G. Moving towards patient-centered decision-

- making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. *Haematologica* 2014;99(2):205–8.
20. Чельшшева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):157–65. [Chelysheva E.Yu., Galaktionova A.V., Turkina A.G. The commitment problem in treatment of chronic myeloid leukemia: to understand the patient and to find solutions. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):157–65. (In Russ.)].
21. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf>. Accessed September 8, 2009.
22. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М., 2012. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for quality of life assessment in Medicine. 3rd ed. Ed.: Acad. RAMS Yu.L. Shevchenko. Moscow, 2012. (In Russ.)].
23. Efficace F., Vaccarani M., Breccia M. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118(17):4554–60.
24. Pinilla-Ibarz J., Cortes J., Mauro M.J. Side effects of targeted treatments: clinicians' perceptions, patients' realities. *Cancer* 2011;117(4):688–97.
25. Williams L.A., Gonzales A.G., Ault P. et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(5):641–7.
26. Ionova T., Nikitina T., Gritsenko T. et al. Quality of life and symptom profile in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97(1):249.
27. Ионова Т.И., Федоренко Д.А., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии второй линии дазатинибом при непереносимости и резистентности к иматинибу. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):166–75. [Ionova T.I., Fedorenko D.A., Nikitina T.P., Kurbatova K.A. Quality of life and symptoms profile in patients with chronic myeloid leukemia during second-line therapy with dasatinib after intolerance and resistance to imatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):166–75. (In Russ.)].
28. Ionova T., Nikitina T., Gritsenko T. et al. Benefits/risks of dasatinib therapy in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: physician's and patient's perspective. *Haematologica* 2013;(Suppl): B1381.
29. Ionova T.I., Nikitina T.P., Gritsenko T.A. et al. The value of dasatinib therapy in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from physician's and patient's perspective: "real world" outcomes. *Haematologica* 2014;(Suppl):B1675.
30. Nikitina T.P., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Baseline Quality of Life in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients with Resistance or Intolerance to Imatinib and its Potential Prognostic Value. ELN Frontiers meeting. Abstr. 2014. P21.
31. Ionova T.I., Nikitina T.P., Fedorenko D.A. et al. Long-Term Outcomes of Dasatinib Therapy in Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia from Physician's and Patient's Perspective. *Blood* 2014;124(21):A2644.
32. Kropf P., Barnes G., Tang B. et al. Burden of tyrosine kinase inhibitor failure in patients with chronic myeloid leukemia. *J Leuk* 2015;3(1):170.
33. Hirji I., Gupta S., Goren A. et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes. From the patients' perspective. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:167.
34. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии* 2013;IX;(3):4–39. [Abdulkadyrov K.M., Abdullaev A.O., Avdeeva L.B. et al. Federal clinical guidelines for chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology* 2013;IX;(3):4–39. (In Russ.)].
35. Carlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
36. Breccia M., Latagliata R., Stagno F. et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011;96(10):1457–61.
37. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC (available at www.rand.org).
38. Nikitina T.P., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Comprehensive symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia: practicability and sensitivity of the new symptom assessment tool CSP Leuk-CML. *Haematologica* 2014;(Suppl):B1674.
39. Hochhaus A., Hagop M., Kantarjian H. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303–9.
40. Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G. et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a "head-to-head" comparison. *Leuk Lymphoma* 2010;51:583–91.
41. Khoury J., Guilhot F., Hughes T. et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias practical considerations. *Cancer* 2009;115:1381–4.
42. Quintas-Cardama A., Pires De Souza Santos F., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure cancer. *Cancer* 2009;115(7):3935–43.
43. Jabbour E., Deininger M., Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201–10.
44. Krauth M., Herndlhofer S., Schmoek M. et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96(1):163–6.
45. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:136–40.
46. Masiello D., Gorospe G.S., Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;12(2):46.
47. Nagata Y., Ohashi K., Fukuda S. et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *Int J Hematol* 2010;91:799–807.

Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные)

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье приведены данные обзора литературы и собственного многолетнего опыта диагностики и лечения истинной полицитемии (ИП). Представлены результаты внедрения последних достижений в области изучения патогенеза, ведущим механизмом которого является активация сигнального пути JAK-STAT, в подавляющем большинстве случаев обусловленная мутацией гена JAK2, новейших разработок в диагностике и терапии ИП. Приведены материалы собственных наблюдений эпидемиологии, клинических проявлений, результатов обследования и лечения 252 больных ИП. Наиболее частыми проявлениями заболевания в момент диагностики ИП были: плетора, головная боль, головокружение, слабость, кожный зуд. Описаны диагностические критерии, прогностическая шкала риска развития тромбозов. Частота развития тромбозов в исследуемой группе больных ИП составила в целом 11,1 %, в том числе инфаркты миокарда—3,6 %, острые нарушения мозгового кровообращения—5,2 %. Частота тромбозов статистически значимо различалась в различных прогностических группах: от 2,6 % в группе больных с низким риском тромбозов до 20,6 % в группе с высоким риском. Представлен используемый авторами персонализированный алгоритм терапии ИП. Изложены особенности применения различных методов лечения, результаты использования таргетных препаратов (ингибиторов янускиназы).

Ключевые слова: истинная полицитемия, мутация в гене янускиназы, JAK2V617F, прогностические шкалы, тромбозы, персонализированная терапия, алгоритм, руксолитиниб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42

All we know about polycythemia vera: literature review and own experience

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

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16, 2nd Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia

The literature review and own long-term polycythemia vera diagnosis and treatment experience are presented in this article. The results of newest advances in pathogenesis description, modern diagnostic techniques and treatment modalities in polycythemia vera are included. The JAK-STAT signal pathway activation now recognized as main pathogenesis mechanism of polycythemia vera. In this case this activation caused almost exclusively by JAK2 gene mutations. Authors demonstrate their own data about epidemiology, clinical signs and diagnostic and treatment results of 252 polycythemia vera patients. The most frequent clinical symptoms at diagnosis were: plethora, headache and dizziness, fatigue, pruritus. Diagnostic criteria and thrombotic complications prognostic scale are presented. The thrombosis frequency in this polycythemia vera patients group was 11.1 %. It was included 3.6 % of myocardial infarctions and 5.2 % of strokes. The thrombotic complications rates statistically differed in various prognostic groups. For example, from 2.6 % in low-risk group to 20.6 % in high-risk thrombosis group. The used personalized polycythemia vera management algorithm is listed. The treatment methods features, target drugs (Janus kinases inhibitors) trials results are discussed.

Key words: polycythemia vera, Janus kinase gene mutations, JAK2V617F, prognostic scales, thrombosis, personalized treatment, algorithm, ruxolitinib

Введение

Истинная полицитемия (ИП) — миелопролиферативное злокачественное клональное новообразование с поражением гемопоэтической стволовой клетки, характеризующееся избыточной пролиферацией клеток эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной направленности с последующим развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботических осложнений и исходом во вторичный миелофиброз или бластную трансформацию [1, 2]. Заболевание отличается прогрес-

сирующим течением, неуклонным возрастанием количества циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышением гематокрита и спленомегалией.

Для описания данного заболевания использовали различные термины: красная эритремия, истинная эритремия, болезнь Вакеза и др. [3–6]. Наибольшее распространение получило название «истинная полицитемия».

Впервые как самостоятельное заболевание ИП описана в 1892 г. Louis Henri Vaquez, который, занима-

ясь изучением болезней сердца, выделил форму цианоза с постоянным эритроцитозом [7]. В 1903 г. William Osler предположил, что основой патогенеза ИП является повышение активности костного мозга. Также следует упомянуть William Dameshek, который выделил группу миелопролиферативных заболеваний, включающую и ИП [8].

Частота встречаемости ИП, по данным зарубежных регистров, составляет 1–1,9 на 100 тыс. населения [9, 10]. При анализе 10-летней динамики заболеваемости ежегодная первичная заболеваемость ИП в Санкт-Петербурге колебалась от 0,5 до 1,15, в среднем 0,83 на 100 тыс. населения. Медиана возраста на момент диагностики равнялась 59 годам (колебания от 20 до 86 лет). В детском и молодом возрасте ИП встречается редко. Женщины болеют в 1,4 раза чаще [11, 12].

Этиология и патогенез

Причина возникновения ИП неизвестна. Наиболее вероятен генез заболевания, когда предрасположенность к болезни реализуется под влиянием внешних факторов, воздействующих на интактный геном и приводящих к малигнизации клетки [1, 13, 14]. При наличии родственников, больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН), может иметь место наследственная предрасположенность. Относительный риск развития ИП у родственников больных МПН составляет 5,7 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,5–9,1) и может быть ассоциирован с носительством 46/1 гаплотипа гена *JAK2* [15]. Одним из ключевых моментов в патогенезе ИП считается активация сигнального пути JAK-STAT (рис. 1), задействованного в передаче цитокинового сигнала в ядро клетки с целью стимуляции пролиферации. Первич-

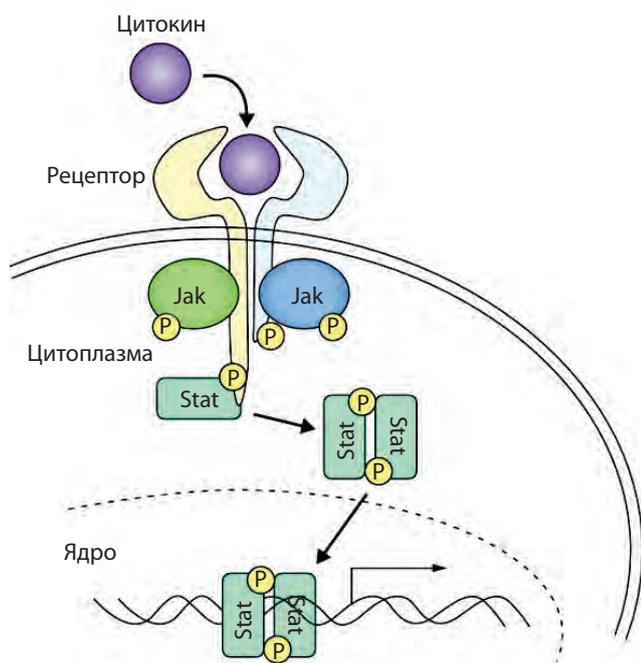


Рис. 1. Схема сигнального пути JAK-STAT [14]

ное поражение генома, приводящее к его малигнизации при ИП, неизвестно, хотя подавляющее большинство (95 %) больных ИП имеют точечную мутацию *JAK2V617F* в гене киназы – передатчика сигнала (*JAK2*) с рецепторов цитокинов [16–19] или, более редко, в 12-м экзоне *JAK2* (4 %) [20, 21]. Указанные мутации хотя и являются специфичными для ИП, но имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

Мутации *JAK2* обнаруживаются в полипотентных стволовых клетках – общих предшественниках миело- и лимфопоэза. Однако для активации пролиферации посредством сигнального пути JAK-STAT требуется совместная экспрессия с рецепторами цитокинов 1-го типа: эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и тромбопоэтина. Этот аргумент служит объяснением того факта, что при наличии *JAK2V617F* гиперплазия миелоидного ряда кроветворения происходит при отсутствии изменений в лимфопоэзе, несмотря на наличие в лимфоидных клетках той же мутации в гене *JAK2* [22].

Таким образом, большинство больных ИП являются гетерозиготными по одной нуклеотидной соматической мутации в гене *JAK2*-тирозинкиназы, которая в норме активируется эритропоэтином через рецепторы к нему на поверхности клетки, вследствие чего происходит стимуляция эритропоэза, благодаря контролю за процессами пролиферации, апоптоза и дифференциации эритроидных клеток. Вместе с тем нельзя считать мутацию *JAK2V617F* специфичной только для ИП, так как она обнаруживается и у больных с другими миелопролиферативными неоплазиями, миелодиспластическим синдромом [23].

Гиперплазия кроветворения при ИП может сопровождаться патологической продукцией цитокинов, приводящей к вторичному воспалению и изменениям стромы костного мозга. Цитокинами, вовлеченными в этот процесс, являются трансформирующий фактор роста β (TGF- β) миелоидных предшественников, ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR), и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), которые могут приводить к развитию вторичного миелофиброза, остеосклероза и усилению процессов ангиогенеза [24].

Клинические проявления

Наиболее частыми симптомами болезни являются головные боли, слабость, кожный зуд, боли в суставах, нарушение концентрации внимания, жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног. У больных кожа имеет красно-вишневый цвет, особенно выраженный на лице, шее, кистях. Глаза как бы налиты кровью, конъюнктивы глаз гиперемированы. Губы и язык синевато-красного цвета. Ухудшение кровообращения в органах и тканях вызывает у больных жалобы на усталость, головокружение, шум в ушах, утомляемость, одышку, мелькание мушек перед глазами, нарушение зрения.

Артериальное давление часто повышено, причиной чего может быть компенсаторная реакция сосудистого русла на увеличение вязкости крови. Ускоряется прогрессирование сердечной недостаточности и кардиосклероза. Кожный зуд, характерный признак ИП, усиливается после купания в теплой воде, что связано, возможно, с высвобождением гистамина, серотонина и простагландинов [25–27]. Эритромелалгии, сопровождающиеся поражением кожи и появлением багровых цианозных пятен и акроцианоза, обусловлены нарушением микроциркуляции на фоне повышения гематокрита и количества тромбоцитов. Многие больные жалуются на упорные боли в суставах, особенно на фоне сопутствующих варикозной болезни, облитерирующего эндартериита. Артралгии могут быть обусловлены нарушением микроциркуляции из-за увеличения вязкости крови и вторичной подагры. Уровень мочевой кислоты часто повышен в результате разрушения избыточного объема клеточной массы, что обуславливает клиническую картину подагры с суставными болями, артритом, мочекаменной болезнью, внесуставным отложением мочевой кислоты (тофусами).

Размеры печени и селезенки увеличены. В начальной стадии заболевания их увеличение обусловлено чрезмерным кровенаполнением. В дальнейшем при развитии очагов экстрамедуллярного кроветворения размеры селезенки прогрессивно увеличиваются. У 10–15 % больных ИП наблюдается наличие язв двенадцатиперстной кишки, реже – желудка, что связано с тромбозами мелких сосудов и трофическими нарушениями в слизистой оболочке, ведущими к проникновению *Helicobacter pylori* [28].

Основным риском для больных ИП является развитие тромбозов и тромбоемболий, которые ранее были основными причинами смертельных исходов. Главными причинами тромбоемболических осложнений при ИП служат повышение вязкости крови, увеличение количества тромбоцитов, а также изменение сосудистой стенки. Эти факторы приводят к нарушениям кровообращения в венах нижних конечностей, мозговых, коронарных и селезеночных сосудах. Причины, способствующие развитию тромбозов при ИП, можно разделить на 2 группы:

- факторы, обусловленные самим патологическим процессом: тромбоцитоз, лейкоцитоз, биохимические и функциональные отклонения в тромбоцитах, активация факторов свертывания крови, наличие мутации *JAK2V617F* и высокая аллельная нагрузка;
- индивидуальные особенности больного: возраст, образ жизни, тромбозы в анамнезе, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наследственно-генетические факторы (тромбофилия), диабет, гипертоническая болезнь.

Еще одна причина возникновения тромбозов – спонтанная агрегация тромбоцитов, обусловленная множественным их взаимодействием друг с другом и с лейкоцитами [29].

При установлении диагноза наличие тромбозов отмечается у 12–39 % больных ИП. В последующем по мере прогрессирования болезни они возникают еще у 10–25 % пациентов [30–32]. Вероятность развития клинически значимых тромбозов составляет от 1,8 до 10,9 % больных в год в зависимости от факторов риска [33]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск заболевания составляет 14 % при длительности ИП 10 лет [30]. Доля летальных исходов больных ИП с тромбозами колеблется от 11 до 70 % [30–32, 34–37]. При ИП формирование сгустков крови чаще происходит в артериях, чем в полости вен. Наиболее часто процесс происходит в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки, затем инфаркты миокарда и окклюзия периферических артерий) [32, 36]. Большинство венозных тромбозов при ИП возникает в системах вен нижних конечностей или легких, а также воротной и печеночных вен. Факторами риска этого заболевания при ИП являются наследственные и приобретенные тромбофилические состояния, такие как лейденовская мутация и повышенный уровень гомоцистеина [38].

Наряду с повышенной активностью системы гемостаза и склонностью к тромбообразованию у 1,7–20,0 % больных ИП могут наблюдаться кровотечения. Геморрагический синдром обычно проявляется в виде экхимозов, носовых и десневых кровотечений, меноррагий [39]. Желудочно-кишечные кровотечения часто связаны с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК). Нередко такие кровотечения бывают массивными и требуют госпитализации для проведения трансфузий эритроцитов. Также кровотечения могут быть связаны с качественными и количественными дефектами тромбоцитов и/или вторичным синдромом Виллебранда [40].

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления у 252 больных, находящихся под наблюдением Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ), представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические проявления ИП на момент диагностики заболевания [11]

Симптомы	Общее число больных (n = 252)	Частота, %
Плетора	215	85
Головные боли	151	60
Слабость	68	27
Кожный зуд	55	21
Боли в суставах	18	7
Эритромелалгии	13	5
Тромбозы	28	11
Без симптомов	8	3

Морфологические и лабораторные проявления

В начале заболевания в клиническом анализе крови количество эритроцитов и содержание гемоглобина повышено при нормальных уровнях лейкоцитов и тромбоцитов. В дебюте заболевания у 19 % (48 из 252) наблюдавшихся нами больных было обнаружено значительное увеличение количества эритроцитов до $6-8 \times 10^{12}/л$ и повышение уровня гемоглобина до 160–190 г/л, а также гематокрита до 60 % и выше. В дальнейшем прогрессивно увеличиваются масса циркулирующих эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, а также число лейкоцитов (иногда до $15 \times 10^9/л$) и тромбоцитов. Лейкоцитарная формула характеризуется выраженным нейтрофилезом, нередко со сдвигом влево до единичных метамиелоцитов и миелоцитов. Выраженный в различной степени тромбоцитоз также считается характерным признаком ИП. Скорость оседания эритроцитов, как правило, снижена. Аспират костного мозга не всегда дает полное представление об интенсивности гемопоэза вследствие разбавления кровью. Трепанобиопсия костного мозга дает значительно больше информации для диагноза ИП. Типичными находками являются гиперклеточность и трехростковая гиперплазия (панмиелоз) с наличием аномальных мегакариоцитов и уменьшение жировой ткани. Мегакариоциты отшнуровывают огромное количество тромбоцитов. Обычно ИП выявляется во время пролиферативной фазы, когда уровень эритроцитов высокий, также часто обнаруживается гипертромбоцитоз. У большинства больных ИП уровень эритропоэтина в сыворотке крови снижен. При исследовании колониеобразующей способности миелокариоцитов наблюдается спонтанный рост колоний клеток в среде без добавления ростовых факторов — реализация независимой активации сигнального пути JAK-STAT пролиферации клеток. При цитохимическом исследовании уровень активности щелочной фосфатазы нейтрофилов в норме. Содержание С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы остается в пределах нормальных значений. Уровни фибриногена и фактора Виллебранда часто снижены.

При развитии очагов экстрамедуллярного кроветворения в периферической крови обнаруживаются незрелые клетки гранулоцитарного ряда, эритронормобласты, при иммунофенотипировании выявляются CD34-положительные клетки.

Развитие ретикулинового и коллагенового фиброзов костного мозга свидетельствует о переходе заболевания в стадию постполицитемического миелофиброза со снижением уровня гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, сдвигом в лейкоцитарной формуле влево до бластных элементов. Повышается уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — маркера опухолевой прогрессии. Увеличивается также продуцирование фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 (ИЛ-6), что является симптомом опухолевой интоксикации. Нарастает

выраженность гепатоспленомегалии, нередко с проявлениями портальной гипертензии.

Хромосомные аномалии могут выявляться у 20–30 % больных ИП. Наиболее часто наблюдаются делеция длинного *q*-плеча 20-й хромосомы, трисомия 9-й хромосомы [41]. При переходе ИП в стадию постполицитемического миелофиброза частота развития aberrаций кариотипа увеличивается. Частичная или полная трисомия длинного *q* плеча 1-й хромосомы выявляется у 70 % больных. При этом формировать ее может генетический материал хромосом 1, 6, 7, 9, 13–16, 19 и Y. Не исключается взаимосвязь указанных изменений с лейкозогенным эффектом длительного воздействия использованных при лечении цитостатиков [42].

Молекулярно-генетические маркеры высокоспецифичны для ИП: мутация *JAK2V617F* выявляется у 95 % больных [16–19]. Значительно реже (4 %) встречаются мутации в 12-м экзоне гена *JAK2* [20, 21]. У отдельных больных наблюдались мутации в гене *LNK* белка SH2B3, между кодонами 208 и 234 [22], или мутации в генах семейства супрессоров сигнала цитокинов *SOC*, наиболее часто *SOC3* [43], или гиперметилирование CpG-участков в генах *SOC1* и *SOC3* [44]. При прогрессировании заболевания и формировании постполицитемического миелофиброза мутации появляются в генах, включающих эпигенетические механизмы: *EZH2* у 31 % больных и *TET2* у 16 % пациентов [45].

Гистологическая картина трепанобиоптатов костного мозга при ИП характеризуется гиперплазией всех трех миелоидных клеточных линий с преимущественным увеличением мегакариоцитов. При иммуногистохимической окраске выявляются ацидофильно окрашенные нейтрофильные клетки, базофильные ядродержащие предшественники эритропоэза и рассеянные кластеры мегакариоцитов различных размеров. В стадии постполицитемического миелофиброза наблюдается снижение клеточности костного мозга с немногочисленными рассеянными островками эритропоэза, патологически измененными мегакариоцитами и значительным расширением структур стромы костного мозга. При специфической окраске отмечается формирование пучков коллагена и ретикулина с развитием остеосклероза и рассеянными малочисленными мегакариоцитами (рис. 2) [13].

Среди методов диагностики миелопролиферативных новообразований одно из ведущих мест занимает гистологическая оценка степени фиброза костного мозга по стандартной шкале Европейского консенсуса патоморфологов по оценкам клеточности и фиброза костного мозга [46], которые представлены ниже:

MF-0 — редкие волокна ретикулина без пересечений, соответствующие нормальному костному мозгу;

MF-1 — неплотная сеть ретикулина с множеством пересечений, особенно в периваскулярных зонах;

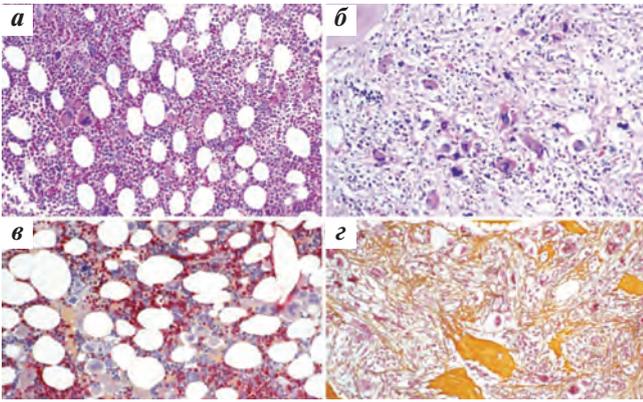


Рис. 2. Микрофотографии костного мозга при истинной полицитемии (а, в – хроническая фаза ИП; б, г – постполицитемический миелофиброз) [13]

MF-2 – диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями, изредка с фокальными образованиями коллагена и/или фокальным остеосклерозом;

MF-3 – диффузное увеличение плотности ретикулина с избыточными пересечениями с пучками коллагена, часто связанными со значительным остеосклерозом.

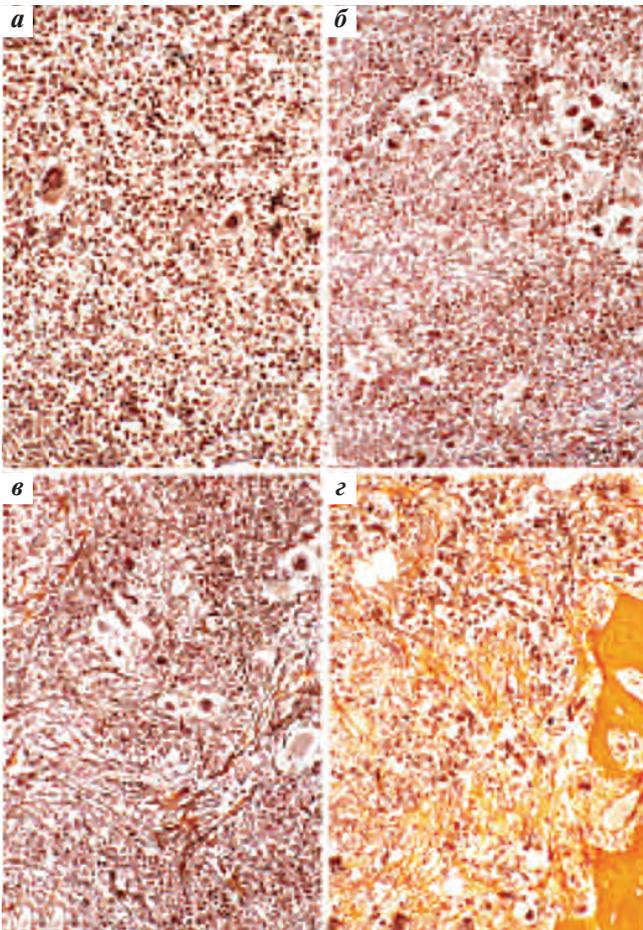


Рис. 3. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням шкалы Европейского консенсуса патоморфологов (а – MF-0; б – MF-1; в – MF-2; г – MF-3) [46]

В хронической фазе ИП, в отличие от постполицитемического миелофиброза и первичного миелофиброза, степень фиброза не должна быть более MF-1. Микрофотографии костного мозга, соответствующие различным степеням Европейского консенсуса патоморфологов по оценкам клеточности и фиброза костного мозга, представлены на рис. 3.

Классификация истинной полицитемии

Принято выделять 4 стадии ИП [1, 5].

I (начальная) стадия ИП характеризуется гиперплазией клеточного состава костного мозга без наличия признаков фиброза. Со стороны периферической крови преимущественно наблюдается увеличение количества циркулирующих эритроцитов и уровня гемоглобина. Клинические проявления в основном связаны с плеторой и повышенной вязкостью крови – акроцианоз, эритромелалгии, кожный зуд, повышение артериального давления. Усугубляется также течение ишемической болезни сердца, других заболеваний, связанных с нарушением микроциркуляции;

IIА стадия – эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови помимо увеличения числа эритроцитов и содержания гемоглобина наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз, иногда со сдвигом в лейкоцитарной формуле до единичных миелоцитов, базофилия и тромбоцитоз. В костном мозге отмечается выраженная гиперплазия всех трех миелоидных ростков со значительным мегакариоцитозом и нередко наличием ретикулинового фиброза. Наблюдается гепатоспленомегалия, обусловленная в основном секвестрацией избыточной клеточной массы. Часто встречаются тромбоэмболические осложнения, на фоне которых подчас устанавливают диагноз ИП.

IIБ стадия – эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В печени и селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения. В результате развития вторичного гиперспленизма количество эритроцитов и тромбоцитов может снизиться. В лейкоцитарной формуле постепенно увеличивается сдвиг влево до незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает ретикулиновый фиброз и появляются очаги коллагенового фиброза. Независимо от влияния лекарственных препаратов постепенно снижаются показатели эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о постепенном переходе патологического процесса в III стадию.

III стадия постполицитемического миелофиброза (анемическая). Наблюдается прогрессирующее снижение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина. В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Появляются симптомы опухолевой интоксикации, присоединяются инфекционные геморрагические осложнения.

Еще одним вариантом ИП является исход в фазу бластной трансформации и развития бластного криза. Бластный криз при ИП может развиваться как *de novo*, так и после развития вторичного миелодиспластического синдрома [47]. Вероятность прогрессирования болезни в фазу бластной трансформации составляет 0,34 % в год в течение первых 5 лет с увеличением до 1,1 % ежегодно при продолжительности заболевания более 10 лет [33]. У больных ИП, наблюдавшихся в РосНИИГТ, частота развития постполицитемического миелофиброза составила 5,7 % в течение 10 лет [11].

Диагностические критерии и дифференциальная диагностика истинной полицитемии

Для верификации диагноза ИП в 2008 г. ВОЗ рекомендовала использовать в широкой клинической практике большие и малые диагностические критерии [2, 48].

Большие критерии:

- уровень гемоглобина > 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин или другие признаки увеличения массы циркулирующих эритроцитов¹;
- определение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например в 12-м экзоне гена *JAK2*.

Малые критерии:

- трехлинейная гиперплазия эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков костного мозга по данным трепанобиопсии;
- уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы;
- спонтанный рост эритроидных колоний гемопоэтических клеток в среде без добавления ростовых факторов.

Диагноз ИП считается достоверным при наличии 2 больших критериев и 1 малого или первого большого критерия и 2 малых.

В настоящее время разработаны новые диагностические критерии ИП, которые в 2014 г. были направлены на рассмотрение ВОЗ [49]. Теперь они включают 3 больших и 1 малый критерий.

Большие критерии:

- уровень гемоглобина > 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин или гематокрит более 49 % у мужчин и более 48 % у женщин;
- обнаружение мутации *JAK2V617F* или других функционально схожих мутаций, например в 12-м экзоне гена *JAK2*;
- трехлинейная гиперплазия эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кост-

ного мозга с полиморфными мегакариоцитами по данным трепанобиопсии.

Малый критерий:

- уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы.

В отличие от редакции критериев 2008 г. гистологические признаки из малых критериев перенесены в группу больших и исключен критерий спонтанного роста колоний.

Диагноз ИП в этом варианте верифицируется при наличии 3 больших или первых 2 больших и малого критериев.

Дифференциальный диагноз ИП следует проводить со многими состояниями, характеризующимися увеличением количества эритроцитов в периферической крови. Причины развития вторичных эритроцитозов перечислены в табл. 2. Наиболее часто встречающиеся отличительные признаки вторичного эритроцитоза и ИП представлены в табл. 3 [50]. Определенную помощь в проведении дифференциальной диагностики между истинной полицитемией и вторичными эритроцитозами может оказать алгоритм проведения дифференциального диагноза, представленный на рис. 4 [48].

Определение прогноза тромботических осложнений

Факторами риска развития тромбозов у больных ИП чаще всего являются их возраст и наличие в анамнезе тромбозов [51], а также величина аллельной нагрузки *JAK2V617F* [52], лейкоцитоз более 15×10^9 /л [53], женский пол [54], сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, циркулирующие микроцатицы [55] и др.

В клинической практике в последние годы широко используется международная шкала риска развития тромбозов, разработанная R. Marchioli и соавт. [33]. Данная шкала включает 2 статистически значимых фактора: возраст старше 65 лет и наличие тромбозов в анамнезе (табл. 4).

Использование представленной шкалы позволяет выбрать адекватную стратегию профилактики тромботических осложнений, составляющих риск инвалидизации и смерти больных ИП [56].

При анализе результатов обследования 252 больных истинной полицитемией, наблюдавшихся в РосНИИГТ, при диагностике было отмечено: число эритроцитов варьировало от $5,22 \times 10^{12}$ /л до $10,29 \times 10^{12}$ /л (в среднем $7,22 \times 10^{12}$ /л); уровень гемоглобина колебался в пределах 134–256 г/л (медиана 187 г/л); гематокрит у мужчин равнялся в среднем 59,2 %, у женщин – 58,6 %. Количество лейкоцитов более $9,0 \times 10^9$ /л было обнаружено у 166 (66 %) из 252

¹ Уровень гемоглобина или гематокрита выше 99-го перцентиля или выше нормальных значений для возраста, пола, высоты над уровнем моря при повышении количества эритроцитов более чем на 25 % или уровень гемоглобина > 170 г/л у мужчин и 150 г/л у женщин, если это сопровождается увеличением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л по сравнению с анамнестическими данными и не связано с коррекцией дефицита железа.

Таблица 2. Причины вторичного эритроцитоза [50]

Механизм возникновения	Состояние
Снижение объема плазмы (относительный эритроцитоз)	<i>Острое</i> Длительная рвота или диарея Ожоги тяжелой степени Длительная лихорадка Диабетический кетоацидоз <i>Хроническое</i> Длительное неадекватное использование диуретиков Синдром Гайсбека (умеренное повышение гематокрита без эритроцитоза у мужчин-курильщиков среднего возраста с ожирением и гипертензией)
Реактивное повышение уровня эритропоэтина	Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения Курение Проживание в условиях высокогорья Апноэ во время сна Ожирение, сочетанное с апноэ во время сна Побочный эффект лекарств (андрогены и кортикостероиды) Допинг (введение препаратов эритропоэтина) Профессиональная деятельность или спортивная активность в условиях гипоксии (летний состав, подводники, аквалангисты, водолазы, альпинисты, горнолыжники, кочегары, персонал криобанков и пр.)
Патологическое повышение уровня эритропоэтина	Карцинома почки Неопухольные заболевания почек (кисты, гидронефроз, выраженный стеноз почечной артерии) Гепатоцеллюлярная карцинома Фибромиома матки Менингиома Гемангиобластома мозжечка Другие опухоли (опухоль Вильмса, рак яичников, карциноид, аденома гипофиза)

Таблица 3. Отличительные особенности вторичного эритроцитоза и ИП

Признаки	Вторичный эритроцитоз	ИП
Симптомы эритромелалгии	Отсутствуют	Есть
Размеры селезенки	Не увеличены	Нормальные или увеличены
Размеры печени	Не увеличены	Нормальные или увеличены
Объем плазмы	Нормальный	Нормальный или увеличен
Количество эритроцитов	Увеличено	Увеличено
Число тромбоцитов	Норма	Увеличено
Содержание гистамина в крови	Норма	Увеличено
Содержание эритропоэтина в крови	Повышено	В норме или понижено
Содержание железа в сыворотке крови	В норме	Понижено
Содержание витамина В ₁₂ в сыворотке крови	Не увеличено	Повышено
Число лейкоцитов	Не увеличено	Повышено
Базофилия	Нет	Может наблюдаться
Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах	Норма	Норма или повышена
Миелограмма	Эритроидная гиперплазия	Панмиелоз
Хромосомные аномалии	Нет	Могут выявляться
Эндогенное образование колоний предшественников эритробластов <i>in vitro</i> без добавления эритропоэтина	Нет	Есть

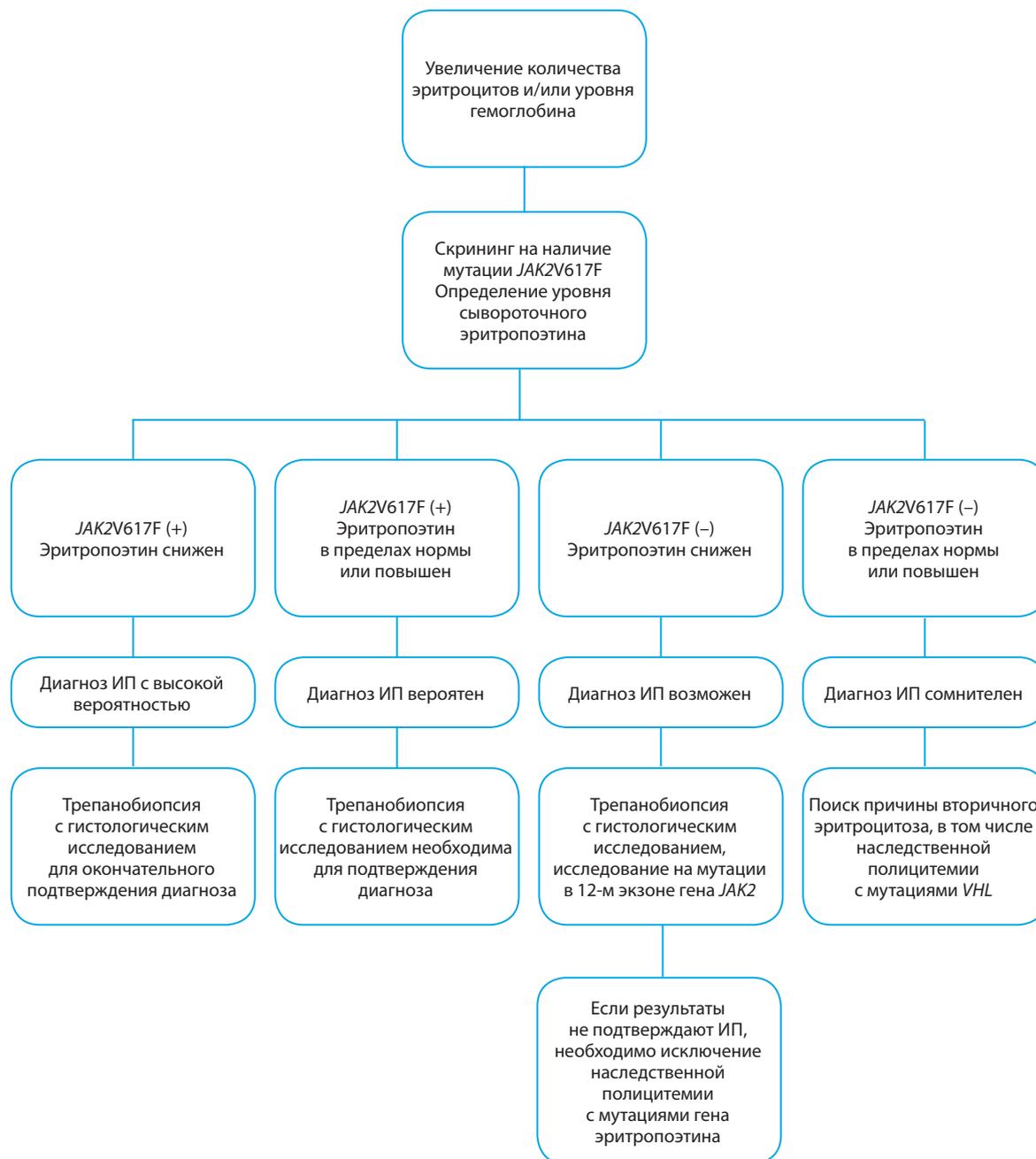


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики при увеличении количества эритроцитов и/или уровня гемоглобина [71]

Таблица 4. Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП [33]

Фактор	Риск развития тромбозов	Частота развития тромбозов, % в год
Возраст < 65 лет Отсутствие тромбозов в анамнезе	Низкий	2,5
Возраст ≥ 65 лет Отсутствие тромбозов в анамнезе	Промежуточный	4,9
Возраст < 65 лет Тромбозы в анамнезе		5,0
Возраст ≥ 65 лет Тромбозы в анамнезе	Высокий	10,9

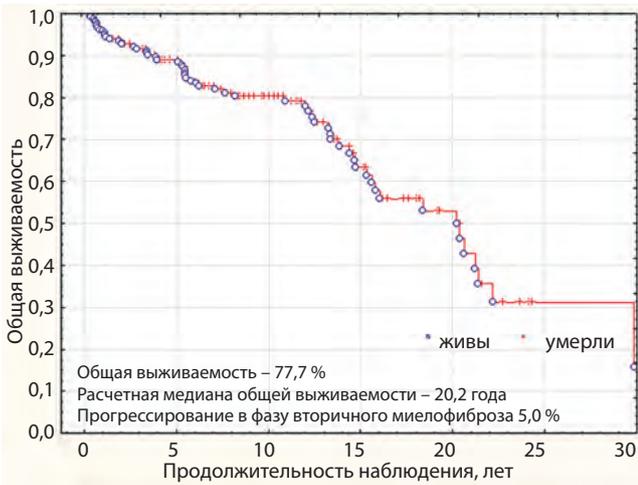


Рис. 5. Общая выживаемость больных ИП [11]

больных, тромбоциты выше $400 \times 10^9/\text{л}$ выявлены у 154 (61 %) пациентов. При гистологическом исследовании костного мозга у 230 (91,4 %) больных признаки фиброза не были обнаружены, 1-я степень ретикулинового фиброза (MF-1) определялась у 7 (2,9 %) и 2-я (MF-2) — у 15 (5,7 %) больных соответственно.

Цитогенетические исследования, проведенные у 18 больных ИП, не выявили наличия хромосомных aberrаций. Мутация *JAK2V617F* наблюдалась у 74 (97,7 %) из 76 обследованных больных, мутации *JAK2* в 12-м экзоне обнаружены у 2 (2,3 %) из 76 обследованных больных.

Доля больных, перенесших тромбозы (28 из 252), составила 11,1 %, в том числе 9 (3,6 %) — с инфарктом миокарда и 13 (5,2 %) — с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Риски развития тромбозов статистически значимо различались у больных, разделенных на группы в соответствии с прогностической шкалой. В группе низкого риска частота тромбозов составила 2,6 %, промежуточного риска — 7,8 % и высокого риска — 20,6 %.

Общая 10-летняя выживаемость больных ИП составила 77,7 %, расчетная медиана общей выживаемости — 20,2 года (рис. 5). У 56 из 252 больных зарегистрированы летальные исходы. Прогрессирование в фазу вторичного (постполицитемического) миелофиброза отмечено у 12 (5,0 %) больных [11].

Терапия истинной полицитемии

Цель терапии ИП — профилактика тромботических осложнений, купирование симптомов заболевания, снижение риска развития нарушений микроциркуляции для улучшения качества жизни. Сдерживание прогрессирования болезни достигается средствами циторедуктивной терапии и таргетными препаратами — ингибиторами янускиназ. Профилактика тромбозов и нарушений микроциркуляции обеспечивается применением антиагрегантов и сосудистых препаратов.

Циторедуктивная терапия назначается при клинически значимых отклонениях показателей крови, обуславливающих риск развития тромботических осложнений. Обычно их целесообразно корректировать при повышении гематокрита более 50 %, лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$. Доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне гематокрита ниже 45 % [51]. У части больных молодого возраста при низком риске сосудистых осложнений коррекция показателей крови может проводиться с помощью эритроцитафереза. Медикаментозная циторедукция при ИП проводится в виде монокимиотерапии, интерферонотерапии или их сочетанного использования. В фазе бластного криза лечение осуществляется по программам терапии острого лейкоза с учетом возраста и коморбидности больных.

В начальной стадии болезни пациенту проводится симптоматическая терапия, направленная на контроль выраженных симптомов, профилактику тромбозов с помощью антиагрегантов и купирование проявлений сопутствующих заболеваний (нормализация артериального давления, уровня глюкозы в крови и т.д.). При наличии клинических признаков нарушений микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения конечностей) проводится удаление избыточной массы эритроцитов (гемоэксфузия или эритроцитаферез) до нормализации уровня гематокрита.

Основными факторами, влияющими на выбор варианта лечения больных, являются [57]:

- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- возраст больного;
- риск развития тромбозов;
- сопутствующие заболевания и необходимость их постоянной терапии;
- образ жизни пациента.

Методы лечения больных ИП можно разделить на несколько групп:

- профилактика тромботических осложнений;
- механическое удаление клеточной массы (гемоэксфузия, эритроцитаферез);
- циторедуктивная медикаментозная терапия;
- таргетная терапия;
- лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Профилактика тромботических осложнений

Усилия по предупреждению тромбозов при ИП должны быть направлены на снижение факторов, способствующих ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, гиперхолестеринемии, ожирения, а также нормализацию образа жизни, физической активности и т.д. Применение высокоэффективных гиполипидемических препаратов

может значительно снизить проявления атеросклероза, являющегося одним из ведущих факторов тромбообразования. Снижение активности агрегации тромбоцитов традиционно проводится с помощью постоянного приема большими ингибиторами каскада арахидоновой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов. Чаще всего для этого назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в малых дозах – 75–150 мг/сут. При наличии противопоказаний или непереносимости АСК антиагрегантная терапия может проводиться с помощью клопидогрела (75 мг/сут) и тиклопидина (500–700 мг/сут) [58]. Определенную проблему, особенно при гипертромбоцитозе более $1000 \times 10^9/\text{л}$, может представить риск кровотечений, обусловленный приобретенным синдромом Виллебранда. В этом случае риск развития геморрагий может быть установлен исследованием активности ристоцетина. При его величине более 30 % применение АСК безопасно [56].

Механическое удаление избыточной клеточной массы

Снижение и поддержание гематокрита в пределах нормы легко достигается с помощью использования гемоэксфузий или эритроцитафереза. Снижение уровня гематокрита с 60 % до нормы в 38 раз снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений [59], достоверно уменьшается и частота развития тромбозов [51]. Основное преимущество гемоэксфузий и эритроцитафереза – быстрое снижение гематокрита и купирование нарушений микроциркуляции. Обычно одновременно удаляется 500 мл крови или эритроцитарной массы. Такая процедура повторяется 2–3 раза. Как правило, 1 курса гемоэксфузий или эритроцитафереза достаточно для нормализации гематокрита в течение 2–3 мес.

Как побочные эффекты удаления эритроцитов отмечаются развитие дефицита железа и рефлекторного гипертромбоцитоза, который купируется назначением гидроксимочевины или анагелида. Коррекция дефицита железа необходима только при наличии сидеропенического синдрома – тканевого дефицита железа. Указанный синдром проявляется в виде мышечной слабости, нарушения трофики кожи, волос, слизистых, извращения вкуса, расстройства глотания.

Циторедуктивная терапия хотя и не приводит к излечению, но позволяет купировать симптомы и поддерживает качество жизни больных. Традиционно больным с ИП с целью циторедукции назначаются гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин и их аналоги.

Наиболее часто для лечения ИП применяется гидроксимочевина, которая быстро снижает количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, предупреждая таким образом развитие тромбозов. Начальная доза препарата составляет 15–20 мг/кг/сут (1000–1500 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь нормального уровня гематокрита и числа лейкоци-

тов в пределах $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Контроль клинических показателей крови во время приема гидроксикарбамида необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1–2 мес лечения, затем ежемесячно до окончания курса лечения. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли, в период циторедуктивной терапии необходимо назначение адекватного объема жидкости (до 2–2,5 л/м² в сутки внутрь при отсутствии признаков сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут для предупреждения развития гиперурикемии с периодическим исследованием уровня мочевой кислоты [3, 60].

Интерферон- α (ИФН- α) (интрон А, реалдирон, роферон А, реаферон ЕС и др.) при ИП подавляет пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда, оказывает прямое ингибирующее воздействие на фибробласты костного мозга и является антагонистом цитокинов (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами, трансформирующий ростовой фактор β и др.), участвующих в формировании миелофиброза [61]. У части больных ИП использование препаратов ИФН- α приводит к снижению аллельной нагрузки *JAK2V617F*. Преимущества ИФН- α заключаются в отсутствии лейкозогенного и тератогенного действия и вероятности получения молекулярного ответа, что дает основание использовать препараты ИФН- α у женщин детородного возраста, планирующих беременность и/или не желающих применять адекватные методы контрацепции. К недостаткам использования препаратов ИФН- α относятся побочные эффекты их применения: гриппоподобный синдром, боли в мышцах, слабость, снижение массы тела, выпадение волос, депрессия, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые расстройства, появление которых вынуждает отменить или приостановить терапию у 1/3 пациентов [60]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости возможно сочетанное назначение ИФН- α с гидроксимочевинной. Подобная комбинация позволяет редуцировать дозы каждого препарата и повышает результативность лечения с улучшением переносимости. Начальная доза препарата ИФН- α составляет 1 млн МЕ 3 раза в неделю с ее повышением при удовлетворительной переносимости до 3 млн МЕ 3 раза в неделю или ежедневно.

Анагелид – специфическое средство, вызывающее дозозависимое и обратимое уменьшение количества тромбоцитов, ингибирует гиперсозревание мегакариоцитов [62]. Основное показание к назначению анагелида при ИП – гипертромбоцитоз на фоне гемоэксфузий/эритроцитафереза или терапии гидроксимочевинной. Препарат существенно не влияет на уровень гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. Рекомендуемая начальная доза анагелида 0,5 мг 4 раза в сутки или 1,0 мг 2 раза в сутки. Максимальная разовая доза составляет 2,5 мг, суточная 10 мг. При оптимальной дозе препарата количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней.

Наиболее частые нежелательные явления: головная боль, диарея, задержка жидкости, аритмия, сердечная недостаточность. Побочные эффекты обычно слабо выражены и проходят без проведения каких-либо лечебных мероприятий.

Ингибиторы янускиназ — лекарственные препараты, блокирующие активность JAK2-киназы, новые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT. В настоящее время для лечения больных ИП зарегистрирован, в том числе и в России, лишь 1 препарат — руксолитиниб, Джакави® (ruxolitinib, Jakavi®), производитель «Новартис фарма АГ» (Швейцария) [63]. Препарат руксолитиниб показан больным ИП при недостаточном эффекте и/или непереносимости гидроксимочевины. Максимальная переносимая доза препарата составляет 25 мг 2 раза в день. Терапевтические дозы, назначаемые больным ИП, — от 10 до 25 мг 2 раза в день. Лечебный эффект руксолитиниба при ИП выражается в быстром уменьшении размеров селезенки, снижении уровня гематокрита, аллельной нагрузки JAK2V617F, исчезновении кожного зуда, слабости. Результаты сравнения руксолитиниба и стандартной терапии у 222 больных, резистентных к лечению или с непереносимостью гидроксимочевины (исследование RESPONSE), показали значительное превосходство руксолитиниба по эффективности и переносимости. Контроль гематокрита при лечении руксолитинибом был достигнут у 97 % больных через 48 нед и у 86 % — через 80 нед. Также у большинства больных было достигнуто уменьшение селезенки. Как результат, 84 % больных из группы стандартной терапии были переведены на руксолитиниб. Выраженность симптомов ИП, в особенности кожного зуда, слабости и потливости, при лечении руксолитинибом уменьшилась на 49–100 %, в то время как на стандартной терапии изменения симптоматики не происходило (–2–4 %) [64]. Побочные эффекты руксолитиниба при ИП хорошо переносятся и легко контролируются модификацией дозы. Руксолитиниб приводит к значимому снижению аллельной нагрузки JAK2V617F — на 8 % через 48 нед, 14 % через 96 нед и на 22 % через 144 нед лечения [65]. Для достижения более глубоких молекулярных ответов привлекательным представляется исследовать эффективность комбинированной терапии руксолитинибом и интерфероном [66, 67].

Ингибиторы теломераз, лекарственные препараты, блокируют активность ферментов, укорачивающих длину теломер — концевых участков хромосом, и нормализуют таким образом пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда. В настоящее время разработан 1 представитель данного класса лечебных препаратов — иметелстат (imetelstat), проходящий клиническое исследование II фазы у больных ИП, резистентной к методам стандартной терапии. Несмотря на хорошую эффективность препарата, при его применении отмечены частые случаи развития

гепатотоксичности III–IV степени, в связи с чем в настоящее время клинические исследования при ИП временно приостановлены [68].

Принципы выбора метода лечения

При выборе метода лечения учитывают возраст больного и наличие сердечно-сосудистых заболеваний, определяющие риск развития тромбозов, продолжительность жизни больных и вероятность инвалидизации [57].

Больные в возрасте моложе 50 лет. Наиболее часто данные пациенты имеют низкую степень риска тромбозов. Часто такие пациенты не имеют выраженной клинической симптоматики и направляются к гематологу по результатам клинического анализа, выполненного при диспансеризации или при обследовании по поводу других заболеваний. Больные ИП этой группы имеют наибольшую вероятность сохранения продолжительности жизни, предупреждения развития тромбозов и сохранения качества жизни. Применение циторедуктивной терапии у таких больных сопряжено с большим риском развития отдаленных побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания. В этой группе, особенно у больных в возрасте до 40 лет, часто оправданно использование только способов механического удаления избыточной клеточной массы (гемоэкспузии, эритроцитаферез) и профилактики сосудистых осложнений с помощью приема антиагрегантов. Циторедуктивную терапию следует начинать при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии или тромбозов в анамнезе, а также при недостаточном эффекте или плохой переносимости гемоэкспузий/эритроцитафереза, при появлении симптомов сосудистых осложнений (транзиторная ишемия, тромбозы вен нижних конечностей и др.), значительном росте уровня тромбоцитов (до уровня более $1000 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 мес). При необходимости назначения циторедуктивной терапии в возрасте до 50 лет в качестве 1-й линии терапии, с учетом возможного лейкозогенного действия цитостатиков при длительном приеме, целесообразно использовать препараты ИФН- α . Для коррекции гипертромбоцитоза у таких пациентов показано назначение анагРЕЛИДА, прием которого редко сопровождается выраженными побочными эффектами у молодых больных. В этой группе больных нередко возникает вопрос о планировании беременности, что также делает выбор препаратов ИФН- α более обоснованным. При резистентности и/или непереносимости препаратов ИФН- α в качестве 2-й линии терапии целесообразно использовать гидроксимочевину. При недостаточной эффективности и/или плохой переносимости гидроксимочевины адекватным методом представляется терапия ингибиторами янускиназы (руксолитиниб). Перспективой клинических исследований, с учетом продолжительности жизни больных и длительного течения ИП, профилактики развития бласт-

ной трансформации и постполицитемического миелофиброза, может стать использование препаратов таргетной терапии, в первую очередь ингибиторов янускиназ (руксолитиниб и др.).

Больные в возрасте 50–70 лет. Пациенты этой группы наиболее часто имеют промежуточную или высокую степень риска развития тромбозов, что, соответственно, определяет выбор в пользу назначения постоянной циторедуктивной терапии, наиболее часто гидроксимочевину, которая имеет более хорошую субъективную переносимость по сравнению с препаратами ИФН- α . При отсутствии сердечно-сосудистой патологии и тромбозов в анамнезе лекарственная терапия может быть скомбинирована с гемоэкфузиями/эритроцитаферезом. У больных с кардиальной патологией и/или перенесших тромбозы проведение механического удаления избыточной клеточной массы может быть сопряжено с риском тромботических осложнений. При резистентности и/или непереносимости гидроксимочевины возможно использование препаратов ИФН- α или ингибиторов янускиназ (руксолитиниб).

Больные в возрасте старше 70 лет. Пациенты этой группы чаще всего имеют высокий риск развития тромбозов. Продолжительность жизни больных этой группы может быть ограничена как наличием ИП и связанной с ней высокой частотой повторных тром-

бозов, так и остаточными последствиями перенесенных тромбозов (хроническая сердечная недостаточность после инфаркта, энцефалопатия после инсультов и пр.). Жизненно важно, с учетом выраженного атеросклероза сосудов в этом возрасте, поддерживать показатели крови (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты) в пределах нормы с помощью циторедуктивных препаратов. При лечении предпочтительнее использовать гидроксимочевину. В случае недостаточного эффекта или плохой переносимости этого лекарства можно назначить таргетные препараты (руксолитиниб). Гидроксимочевину можно также комбинировать или заменять другими цитостатиками (меркаптопурин, бусульфан, цитозар). Для отдельных больных допускается возможность введения радиоактивного фосфора или использование малых доз препаратов ИФН- α .

В графическом виде алгоритм лечения больных ИП в зависимости от возраста и сопутствующей патологии представлен на рис. 6.

Мониторинг и оценка эффективности лечения. Своевременная оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных методов позволяет получить точные данные о результатах применения различных способов лечения и систематизировать тактику терапии с целью ее индивидуализации. Рекомендуемая периодичность обследования представлена в табл. 5. При не-

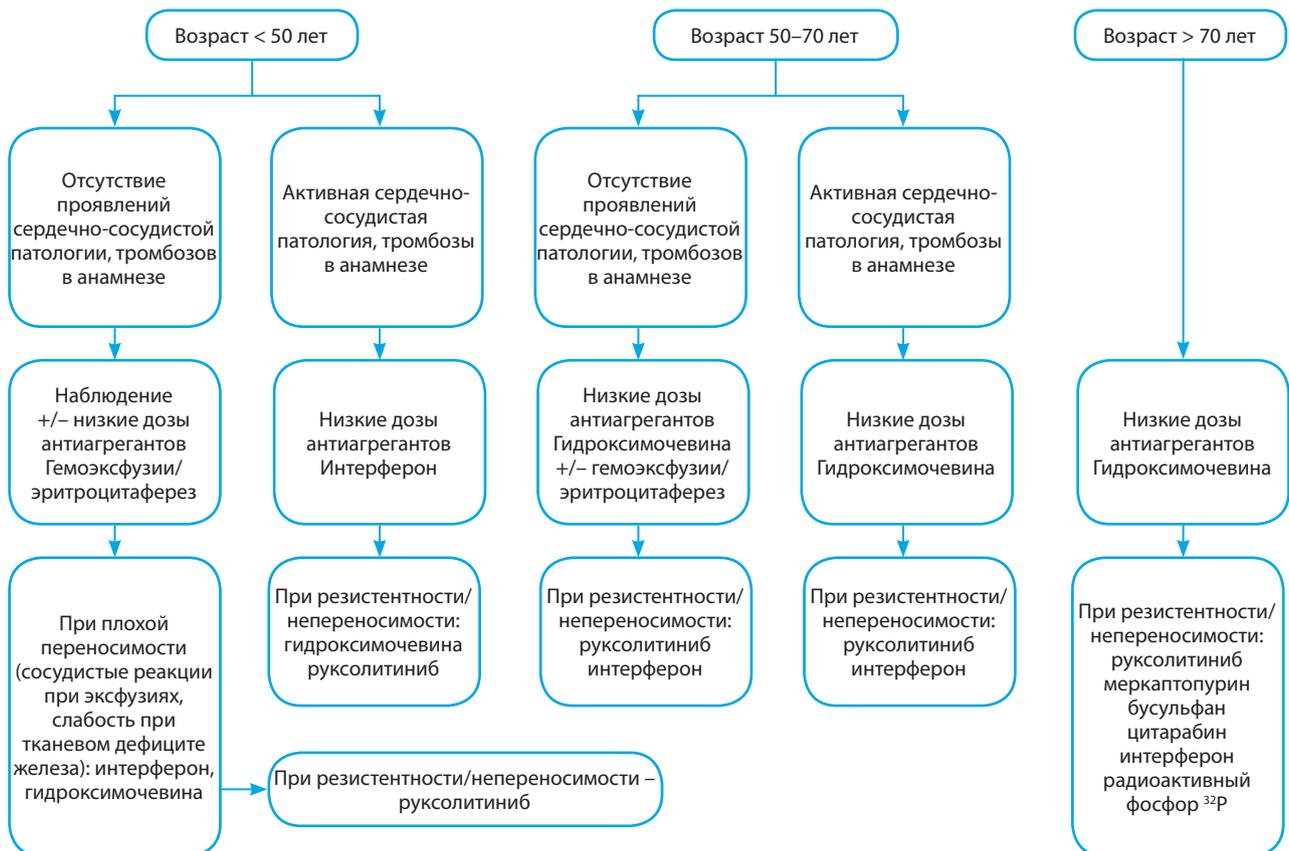


Рис. 6. Алгоритм лечебной тактики при ИП

Таблица 5. Частота динамического обследования больных ИП [57]

Исследование	Периодичность мониторинга
Общий (клинический) анализ крови развернутый	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес или чаще в зависимости от показателей крови
Биохимические показатели (билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в 3 мес при циторедуктивной терапии
Коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген)	На момент установления диагноза, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в 3 мес
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год
Стерильная пункция с подсчетом миелограммы и цитогенетическим исследованием Трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием и оценкой степени фиброза	При установлении диагноза, далее при развитии лейкоцитоза, сдвига в лейкоформуле, цитопении

Таблица 6. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [69]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Гематокрит < 45 % без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ Нормальные размеры селезенки Нет симптомов заболевания*
Частичный ответ	Не соответствует критериям полного ответа Гематокрит < 45 % без необходимости гемоэксфузий (эритроцитафереза) или ответ по трем или более критериям (лейкоциты, тромбоциты, размеры селезенки, симптомы заболевания)
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий частичному ответу

* Нарушения микроциркуляции, кожный зуд, головная боль.

Таблица 7. Оценка молекулярного ответа при лечении ИП [69]

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (JAK2V617F и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ*	Снижение $\geq 50\%$ от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки < 50 % при первоначальном исследовании или снижение $\geq 25\%$ от уровня при первоначальном исследовании у больных с уровнем аллельной нагрузки > 50 % при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

* Может применяться только для больных с уровнем аллельной нагрузки > 10 % при первоначальном исследовании.

обходимости (наличие осложнений и др.) частота клинического и лабораторного контроля может быть более интенсивной [57].

Результаты терапии у больных ИП, оцененные по данным клинических, гематологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований, приведены в табл. 6 [69].

Большинство из 252 больных, находившихся под нашим наблюдением, получали лечение гидроксимочевинной или ее аналогами (205 больных, 81,8 %) в средней дозе 0,7 г/сут. Препараты интерферона назначали 43 (17,1 %) больным в средней дозе 8,5 млн МЕ в неделю. Меркаптопурин использовали у 25 (10,1 %) пациентов. Эритроцитаферез применяли у 221 (88,9 %) больного. Спленэктомия осуществлена у 1 больного в связи с инфарктом селезенки. В результате лечения у 19 (7,5 %) больных достигнут полный ответ, у 183 (72,6 %) – частичный ответ и у 50 (19,8 %) значимый лечебный эффект отсутствовал.

Молекулярный ответ оценивается с помощью исследования периферической крови в динамике. Критерии молекулярного ответа представлены в табл. 7 [69].

Появление таргетных препаратов, оказывающих терапевтическое воздействие на все звенья патогенеза при ИП, диктует необходимость при проведении терапии янускиназами оценивать гистологический ответ. Наличие гистологического ответа констатируется при купировании трехлинейной гиперплазии и точности костного мозга, соответствующей возрасту пациента [70].

Заключение

Подводя итоги, подчеркиваем, что за последние годы достигнуты определенные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП. Установлена роль сигнального пути JAK-STAT в становлении и развитии заболевания. Значительно улуч-

шилась диагностика, основанная на клинико-морфологических, молекулярно-генетических критериях. Выявлены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии. Получены объективные

доказательства эффективности и безопасности таргетных препаратов нового класса для лечения больных ИП, даже при резистентности к предшествующей стандартной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер-Принт СПб, 2006. 447 с. [Abdulkadyrov K.M. Clinical hematology: a handbook. St. Petersburg: Piter-Print Spb, 2006. 447 p. (In Russ.)].
2. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7.
3. Гусева С.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Гончаров Я.П. Истинная полицитемия. Киев, СПб.: Логос, 2009. 405 с. [Guseva S.A., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M., Goncharov Ya.P. Polycythemia vera. Kiev, Saint-Petersburg: Logos, 2009. 405 p. (In Russ.)].
4. Демидова А.В., Кошубинский Н.Н., Мазуров В.И. Эритремия и вторичные эритроцитозы. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2001. 228 с. [Demidova A.V., Kotsubinsky N.N., Mazurov V.I. Erythremia and secondary erythrocytosis. Saint-Petersburg: Publ. SPbMAPO, 2001. 228 p. (In Russ.)].
5. Руководство по гематологии: в 3 т. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2002–2005. Т. 3. 2005. 416 с. [Guidelines in Hematology: in 3 vol. A.I. Vorob'ev (ed.). 3rd ed. Moscow: Newdiamed, 2002–2005. Vol. 3. 2005. 416 p. (In Russ.)].
6. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М., 1970. 325 с. [Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Clinical hematology. Moscow, 1970. 325 p. (In Russ.)].
7. Vaquez L. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C R Soc Biol (Paris)* 1892;44:384–8.
8. Dameshek W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood* 1951;6:372–5.
9. Berlin N. Diagnosis and classification of polycythemias. *Semin Hematol* 1975;12:339–51.
10. Anía B.J., Suman V.J., Sobell J.L. et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among olmsted county, Minnesota residents, 1935–1989. *Am J Hematol* 1994;47(2): 89–93.
11. Shikhbabaeva D., Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Polycythemia Vera—Analysis of diagnostic and treatment results on population level. *ELN Frontiers meeting “Where science meets clinical practice”*, 16–19 October, 2014, Berlin, Germany. Abstract book 2014:36.
12. Shuvaev V., Martynkevich I., Abdulkadyrova A. et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms—Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. *Blood* (56th ASH Annual Meeting Abstracts) 2014;124(21):5556.
13. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120(2):275–84.
14. Vannucchi A.M., Guglielmelli P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations. *Haematologica* 2008;93(7):972–6.
15. Landgren O.G., Lynn R., Kristinsson S.Y. et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008;112(6):2199–204.
16. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet* 2005;365(9464): 1054–61.
17. James C., Ugo V., Le Couedic J.-P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144–8.
18. Kralovics R., Teo S.-S., Buser A.S. et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of JAK2. *Blood* 2005;106(10):3374–6.
19. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7(4):387–97.
20. Passamonti F., Elena C., Schnittger S. et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117(10):2813–6.
21. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. JAK2 Exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356(5):459–68.
22. Lu X., Levine R., Tong W. et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(52):18962–7.
23. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24(6):1128–38.
24. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8520–30.
25. Jackson N., Burt D., Crocker J. et al. Skin mast cells in polycythaemia vera relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987;116(1):21–9.
26. Saini K.S., Patnaik M.M., Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40(9):828–34.
27. Steinman H.K., Kobza-Black A., Greaves W. et al. Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. *Br J Dermatol* 1987;116(3): 329–33.
28. Torgano G., Mandelli C., Massaro P. et al. Gastrointestinal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol* 2002;117(1):198–202.
29. Landolfi R., Cipriani M.C., Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):617–33.
30. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003;88(1):13–8.
31. Passamonti F., Malabarba L., Orlandi E. et al. Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythaemia at high risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116(4):855–61.
32. Gruppo Italiano Studio Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years. *Ann Intern Med* 1995;123(9):656–64.

33. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with Polycythemia Vera. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224–32.
34. Anger B., Haug U., Seidler R. et al. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 1989;59(6):493–500.
35. Barbui T., Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology* 2003;202–9.
36. Landolfi R., Marchioli R. European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera (ECLAP): A randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(05):473–8.
37. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;20(3):203–22.
38. Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R.J. et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol* 2003;72(2):75–81.
39. Randi M.L. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991;22(4–5): 213–23.
40. Budde U., Van Genderen P.J.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(05):425–31.
41. Andrieux J., Demory J.L. Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2005;4(3):224–9.
42. Andrieux J., Demory J.L., Caulier M.T. et al. Karyotypic abnormalities in myelofibrosis following polycythemia vera. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;140(2):118–23.
43. Suessmuth Y., Elliott J., Percy M.J. et al. A new polycythemia vera-associated SOCS3 SH2 mutant (SOCS3F136L) cannot regulate erythropoietin responses. *Br J Haematol* 2009;147(4):450–8.
44. Jost E., do O N., Dahl E. et al. Epigenetic alterations complement mutation of JAK2 tyrosine kinase in patients with BCR//ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2007;21(3):505–10.
45. Tefferi A., Pardanani A., Lim K.H. et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23(5):905–11.
46. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128–32.
47. Mavrogianni D., Viniou N., Michali E. et al. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy as a single agent in polycythemia vera and essential thrombocythemia: N- and K-ras mutations and microsatellite instability in chromosomes 5 and 7 in 69 patients. *Int J Hematol* 2002;75(4):394–400.
48. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2007;22(1):14–22.
49. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014;28(7):1407–13.
50. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124(22):3212–20.
51. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22–33.
52. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007;21(9):1952–9.
53. Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T. et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2006;109(6):2446–52.
54. Stein B.L., Rademaker A., Spivak J.L. et al. Gender and Vascular Complications in the JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011:874146.
55. Tan X., Shi J., Fu Y. et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation. *Thromb Haemost* 2013;109(6):1025–32.
56. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(6):507–16.
57. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761–70.
58. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A., De la Barinagarrementeria-Aldatz F. et al. Effect of clopidogrel on platelet aggregation and plasma concentration of fibrinogen in subjects with cerebral or coronary atherosclerotic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8(2): 169–77.
59. Hoffman R., Bosswel S. Polycythemia vera. In: Bosswel E., Hoffman R., Shattil S.J. *Hematology. Basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 1121–42.
60. Finazzi G., Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007;109(12): 5104–11.
61. Martyré M.C. Critical review of pathogenetic mechanisms in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Curr Hematol Rep* 2003;2(3):257–63.
62. Solberg L.A. Jr, Tefferi A., Oles K.J. et al. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1997;99(1):174–80.
63. Джакави (табл. 5 мг N56 бл.) Новартис Фарма Штейн АГ—Швейцария. Регистрационное удостоверение. Минздрав РФ. 21.03.2013: ЛП-002028. [Jakavi (tabl. 5 mg N56 bl.) Novartis Pharma Stein AG—Switzerland. Registration license. Ministry of Health of RF. 21.03.2013: LP-002028 (In Russ.)].
64. Verstovsek S., Kiladjan J.-J., Mesa R. et al. Ruxolitinib efficacy by hematocrit control in patients with polycythemia vera: an analysis of the RESPONSE Trial. *Blood* 2014;124(21):3201.
65. Verstovsek S., Passamonti F., Rambaldi A. et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014;120(4):513–20.
66. Bjørn M.E., de Stricker K., Kjær L. et al. Rapid clearance of JAK2V617F-allele burden in patient with advanced polycythemia vera (PV) during combination therapy with ruxolitinib and peg-interferon alpha-2a. *Blood* 2013;122(21):5241.
67. Bjørn M.E., de Stricker K., Kjær L. et al. Combination therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible: Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in polycythemia vera. *Leuk Res Rep* 2014;3(2):73–5.
68. Baerlocher G.M., Leibundgut E.O., Ayran C. et al. Imetelstat rapidly induces and maintains substantial hematologic and molecular responses in patients with essential thrombocythemia (ET) who are refractory or intolerant to prior therapy: preliminary phase II results. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):179.
69. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009;113(20):4829–33.
70. Barosi G., Mesa R., Finazzi G. et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121(23):4778–81.
71. Cardin F., Graffeo M., McCormick P.A. et al. Adult “idiopathic” extrahepatic venous thrombosis. *Dig Dis Sci* 1992;37(3): 335–9.

Уверенность в завтрашнем дне

Новые возможности для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной миеломой



- **Достоверно эффективен у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, в том числе у рефрактерных к бортезомибу и к леналидомиду¹**
- **Ответ на терапию Имновидом® получен у 32% пациентов в сравнении с 10% ответов на стандартную терапию¹**

¹ San Miguel J., Weisel K., Moreau P., et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1055-1066.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ* ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМНОВИД® (ПОМАЛИДОМИД). REG. № ЛП-002985

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Иммуномодулирующее средство

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Имновид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включая тех, кто получал леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата; Беременность и период грудного вскармливания; Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы предохранения от беременности; Для мужчин: невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У больных с почечной и/или печеночной недостаточностью, тромбозом глубоких вен (в т.ч. в анамнезе), с наличием факторов риска тромбозов (заболевания сердца или легких, повышенное артериальное давление или повышенная концентрация холестерина в крови, курительские привычки). При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией. У больных с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома Лизиса опухоли. У больных с нейропатией (в т.ч. в анамнезе).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Он противопоказан во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев соблюдения всех условий предохранения от беременности. Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомидом на новорожденных необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность приема данного лекарственного средства для матери. У животных помалидомид обладает неблагоприятным влиянием на фертильность и тератогенным эффектом. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода (согласно данным, полученным на кроликах).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Принимать каждый день, в одно и то же время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Имновид - 4 мг внутрь 1 раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона - 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла. Лечение должно быть прекращено при прогрессировании болезни. Изменение дозы помалидомидом и дексаметазоном или прерывание лечения - см. полную инструкцию к препарату. Дети и подростки: Имновид не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Пожилые пациенты: изменение дозы помалидомидом у пациентов старше 65 лет не требуется. Для больных старше 75 лет - см. полную инструкцию. Нарушения функций почек: пациентам с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций. Нарушения функции печени: пациентам с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее частые нежелательные реакции - нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45,7%), нейтропения (45,3%) и тромбоцитопения (27%); среди общих нарушений - утомляемость (28,3%), повышение температуры (21%) и периферические отеки (13%); среди инфекций и паразитарных заболеваний - пневмония (10,7%). Периферическая нейропатия зарегистрирована у 12,3% пациентов, венозные эмболические и тромботические нарушения (ВЭТН) - у 3,3%. Наиболее частые нежелательные реакции 3 или 4 степени - нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения (41,7%), анемия (27%) и тромбоцитопения (20,7%); инфекции и инвазии - пневмония (9%); общие расстройства и нарушения в месте введения препарата - утомляемость (4,7%), повышение температуры (3%), периферические отеки (1,3%). Наиболее частая серьезная нежелательная реакция -

пневмония (9,3%). Другие серьезные нежелательные реакции - фебрильная нейтропения (4,0%), нейтропения (2,0%), тромбоцитопения (1,7%) и ВЭТН (1,7%). Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом. - см. полную инструкцию к препарату.

НПР, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном: Инфекционные и паразитарные заболевания: пневмония, нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперкальциемия, гипонатриемия. Нарушения психики: спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор, периферическая сенсорная нейропатия, головкружение, тремор. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго. Нарушения со стороны сосудов: тромбоз глубоких вен. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель, тромбоэмболия легочной артерии. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, запор, рвота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в костях, мышечные спазмы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, задержка мочи. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: боли в области малого таза. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки. Лабораторные и инструментальные данные: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы.

Описание отдельных побочных реакций* - разделы Тератогенность, Нейтропения и тромбоцитопения, Инфекции, Тромбоэмболические осложнения, Периферическая нейропатия - см. полную инструкцию к препарату.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Специфические рекомендации по лечению передозировки помалидомидом отсутствуют. В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: - см. полную инструкцию к препарату. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение необходимо начинать и проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта. Программа предохранения от беременности - неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться и на женщин, и на мужчин. Дополнительные меры предосторожности: Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение. Пациентам не разрешается быть донорами крови, семенами или спермой на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомидом.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ* Некоторые побочные действия препарата Имновид могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнение потенциально опасных видов деятельности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

АДРЕС ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РОССИИ Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн (США), 125047, г. Москва, ул. 1-ая Тверская - Ямская, д.21. Телефон: (495) 777 65 55 Факс: (495) 213 09 39

* - см. полную инструкцию к препарату.

Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы: презентация клинического случая и обзор литературы

С. В. Сёмочкин

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Сёмочкин s.semochkin@gmail.com

Рецидивирующая и рефрактерная форма множественной миеломы (ММ) определяется в случае прогрессирования заболевания непосредственно на фоне противоопухолевой терапии или в пределах 60 дней после ее завершения. Прогноз в случае одновременной резистентности к 2 ключевым противомиеломным препаратам бортезомибу и леналидомиду абсолютно неблагоприятный. Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, изученный в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) в качестве «терапии спасения» для пациентов с «двойной» рефрактерностью.

Представленный обзор посвящен вопросам клинической фармакологии, терапевтической эффективности и безопасности, особенностям практического применения помалидомида. Обсуждаются вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений и действия в случае развития гематологической токсичности. Статья иллюстрируется описанием клинического случая пациентки 59 лет, страдающей рецидивирующей и рефрактерной ММ. Анамнез заболевания перед назначением помалидомида включал 8 линий терапии, проведенных в течение 6,5 лет с формированием в итоге «двойной» рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу. В марте 2012 г. в качестве 9-й линии была начата терапия помалидомидом (4 мг в 1–21-й дни каждые 28 дней) в комбинации с НДД (160 мг/цикл). Суммарно по март 2014 г. пациентка получила 30 циклов терапии помалидомидом. После первых 2 циклов документирован частичный ответ (редукция уровня парапротеина Gk на 52 %), наиболее глубокий ответ получен после 10 циклов (редукция на 82 %). Длительность ответа на помалидомид составила 25 мес, а общая продолжительность жизни с момента его назначения — более 37 мес. В обзоре представлены результаты основных клинических исследований по тестированию комбинации помалидомида с НДД. Обсуждаются проблемы создания на основе помалидомида новых режимов лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидивирующая и рефрактерная множественная миелома, помалидомид, дексаметазон, иммуномодулирующие препараты, «терапия спасения», клинический случай

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-44-52

Pomalidomide for the management of relapsed and refractory multiple myeloma: a case report and review of literature

S. V. Semochkin

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Relapsed and refractory multiple myeloma (MM) is defined as progression during anticancer therapy, or within 60 days of therapy completion. Patients with double resistance to bortezomib and lenalidomide that is two key anti-myeloma drugs are considered to have a very poor prognosis, and new regimens are needed to improve this setting. Pomalidomide is an immunomodulatory drug third generation, studied in combination with low-dose dexamethasone (LDD) as salvage therapy for patients with double refractory. This article reviews the clinical pharmacology, therapeutic efficacy and safety, dosage and administration, peculiar properties of the practical application of pomalidomide. The article is illustrated by the description of a 59-year-old woman with relapsed and refractory MM, who received pomalidomide in combination with LDD. Medical history prior to treatment with pomalidomide was included 8 lines of therapy conducted over 6.5 years, with the formation of the double refractory to lenalidomide and bortezomib. In March 2012, treatment with pomalidomide (4 mg days 1–21 of a 28-day cycle) and LDD (160 mg/cycle) has been started as the ninth line. In total, up to March 2014 the patient received 30 cycles of therapy with pomalidomide. After the first 2 cycles documented partial response (52 % reduction of IgGk), the deepest response is received after 10 cycles (82 % reduction). The patient is alive at the time of this article. The duration of response to pomalidomide is 25 months and overall survival from the time of his appointment is more than 37 months. In addition, this review presents the results of base clinical trials testing pomalidomide and LDD. Problems of development of new treatment regimens based on pomalidomide for relapsed and refractory MM are also discussed.

Key words: multiple myeloma, refractory and relapsed multiple myeloma, pomalidomide, dexamethasone, immunomodulatory drug, salvage therapy, case report

Введение

Множественная миелома (ММ) — плазмоклеточная опухоль, характерными проявлениями которой

являются поражение костей, гиперкальциемия, анемия и почечная недостаточность. В 2012 г. в России было диагностировано 2842 новых случая заболева-

ния, а умерли от него 2097 человек. Прирост заболеваемости с 2007 по 2012 г. составил 16,2 % у мужчин и 22,5 % у женщин [1]. Мужчины болеют чаще (соотношение 1,0/1,2–1,3), а медиана возраста первичных пациентов составляет 63,7 года [2]. По данным эпидемиологических исследований, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при ММ выросла с 25 % в 1975–1977 гг. до 46 % в 2002–2008 гг. [3]. Прогресс в лечении ММ объясняется улучшением диагностических возможностей, широкой доступностью трансплантационных технологий, появлением новых классов противоопухолевых препаратов (леналидомид, бортезомиб) и совершенствованием сопроводительной терапии. ММ весьма чувствительна к терапии, однако не рассматривается в качестве излечимого заболевания. После достижения первичного ответа у всех пациентов рано или поздно появляются рецидивы.

Терапевтические опции для симптоматической ММ дифференцируются в зависимости от того, станет ли пациент кандидатом для высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) или нет [4]. Возможность выполнения данной опции ограничивается, как правило, возрастом моложе 65 лет и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии. Наиболее распространенный режим индукционной терапии перед АТГСК – комбинация бортезомиба с дексаметазоном (VD), часто с добавлением доксорубина (PAD) или циклофосфида (VCD). Для пациентов, которые не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации, в 1-й линии терапии предпочтительны комбинации мелфалана и преднизолона с бортезомибом (VMP) или леналидомидом (MPR).

Выбор метода лечения рецидива зависит от эффективности предшествующей терапии, спектра применявшихся препаратов, длительности ремиссии, общего состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, наблюдавшихся на предшествующих этапах. Основу большинства схем лечения рецидивов ММ также составляют комбинации бортезомиба, леналидомида, глюкокортикостероидов и алкилирующих агентов. В процессе прогрессирования может формироваться приобретенная устойчивость к действию отдельных противоопухолевых препаратов.

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IMWG) терминологически выделяют 3 группы пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной формами болезни [5]. К 1-й категории «рецидивирующей миеломы» относят пациентов, у которых впервые прогрессирует заболевание после успешной инициальной терапии, т.е. так описывают больных с первым рецидивом. Во 2-ю категорию входят пациенты с «рецидивирующей и рефрактерной миеломой», которая определяется как прогрессия непосредствен-

но на фоне специфической терапии или в пределах 60 дней после ее завершения. Исторически средства терапии были ограничены глюкокортикостероидами и алкилирующими агентами, поэтому термин «рефрактерность» был достаточно общим. С появлением новых специфических препаратов стали выделять такие термины, как бортезомиб- или леналидомид-рефрактерная болезнь. Очевидно, что пациенты с рефрактерностью к бортезомибу могут быть вполне чувствительными к леналидомиду и наоборот. Прогноз в случае «двойной» резистентности к обоим препаратам пока абсолютно неблагоприятный. Медиана ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) таких пациентов не превышает 9 и 5 мес соответственно [6]. Это больные, прошедшие много курсов терапии, накопившие медикаментозную токсичность, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто тяжелыми сопутствующими заболеваниями. К 3-й категории относится «первичная рефрактерность», характеризующая пациентов, у которых не достигнут ответ на индукционное лечение. Выделение этого термина необходимо с позиций разработки новых препаратов и схем, ориентированных на преодоление инициальной резистентности.

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат (Immunomodulatory drug, IMiD) 3-го поколения, лицензированный в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) в качестве «терапии спасения» для пациентов с одновременной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу. В мае 2015 г. помалидомид под названием Имновид® был зарегистрирован для клинического применения в России. Официально помалидомид назначают пациентам с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые получили не менее 2 линий лечения, включая леналидомид и бортезомиб, и прогрессировали непосредственно во время последнего курса терапии либо в пределах 60 дней после ее окончания.

Представленный обзор посвящен вопросам фармакологии, клинической эффективности, безопасности и особенностям практического применения помалидомида. Статья иллюстрируется собственными наблюдениями успешного применения препарата.

Фармакологическая активность

Помалидомид, как и леналидомид, – это IMiD, обладающий высокой активностью при рецидивирующей и рефрактерной ММ [7]. Помалидомид способен подавлять опухолевые клетки как в результате прямой цитотоксичности, так и опосредованно, через воздействие на T-/NK-клеточный иммунитет, костномозговое и опухолевое микроокружение [8]. В качестве ключевой мишени для всех IMiDs идентифицирован специфический высококонсервативный белок цереблон (CRBN), выполняющий в клетках функцию убиквитинлигазы [9]. Активность экспрессии цереблона в опухолевых плазмочитах коррелирует с вероятностью достижения ответа и пролонгированной выживаемостью пациентов

с ММ, получающих IMiDs [10]. В результате взаимодействия IMiDs с цереблном запускаются убиквитинирование и активация протеосомной системы деградации белков Ikaros и Aiolos – В-клеточных факторов транскрипции, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки [11]. Протеосомная деградация этих белков определяет противомиеломную активность помалидомида и других IMiDs [12, 13].

IMiDs блокируют клеточный цикл в фазе G1, что опосредуется подавлением циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6, снижением уровня ряда изоформ белка C/EBPβ и регуляторного фактора интерферона 4 (IRF4) [14]. Взаимодействие IMiDs с костномозговым микроокружением приводит к ингибированию стромальной поддержки миеломных клеток и изменению профиля цитокиновой активности [15]. Иммуномодулирующий эффект IMiDs включает стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов [16], усиление активности NK-клеток [17] и ингибирование некоторых регуляторных Т-лимфоцитов [18].

Критически важно, что антипролиферативный эффект помалидомида и индукция апоптоза проявляются на миеломных клетках, резистентных к леналидому [7].

Фармакокинетика

После приема внутрь 1 дозы помалидомида максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2–3 ч. У пациентов с ММ, получающих помалидомид в дозе 4 мг/сут в монорежиме либо в комбинации с дексаметазоном, площадь под фармакокинетической кривой составляла 400 нг/ч/мл, а максимальная концентрация в плазме – 75 нг/мл. Накопление помалидомида в результате длительного применения реализуется повышением концентрации приблизительно на 27–31 % [19]. Помалидомид метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, в основном изоэнзимами CYP1A2 и CYP3A4 и минимально CYP2C19 и CYP2D6 [20]. Период полувыведения помалидомида у здоровых мужчин составляет приблизительно 9,5 ч, у пациентов с ММ – 7,5 ч [19].

Клинические исследования I/II фазы

Целью одного из первых исследований I фазы было определение максимально переносимой дозы помалидомида [21]. По 3 пациента с подтвержденной и «измеримой» болезнью в отдельных группах получали 1, 2, 5 или 10 мг помалидомида в течение 28 дней. Медиана возраста пациентов в этом исследовании составила 66 лет. Участвовали «сохранные» пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 балл.

В случае отсутствия дозозимитирующей токсичности следующая группа из 3 пациентов получала очередную, более высокую дозу препарата. Максимально переносимой оказалась доза 2 мг в день. Дозозимитирующей токсичностью 5 мг в день была нейтропения.

В следующем протоколе была протестирована возможность прерывистого назначения препарата [22]. Как и в предыдущем исследовании, был выбран дизайн «3+3» и пациенты ($n = 20$) получали помалидомид в дозе 1, 2, 5 или 10 мг, но не постоянно, а через день. В процессе проведения методология была изменена. К терапии стали добавлять дексаметазон по 20 мг в 1–4-й и 15–18-й дни тем пациентам, которые не ответили или у которых не отмечали улучшений в пределах 12 нед. Медиана возраста составила 58 (34–75) лет, количества линий терапии – 4 (1–7). Троем больным, получавшим по 5 мг через день, в последующем доза была повышена до 10 мг через день, но при этом у всех развилась нейтропения IV степени, и лечение было прекращено. Добавление дексаметазона потребовалось в 9 (41 %) случаях, в результате чего 2 пациента достигли очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), 1 – частичного ответа (ЧО), 1 – минимального (критерии IMWG) и 3 – стабилизации. Промежуточные дозы от 2 до 5 мг в день в исследованиях I фазы не тестировались.

Первое исследование II фазы ($n = 60$) было выполнено с целью определения максимально переносимой дозы помалидомида в комбинации с дексаметазоном [23]. Помалидомид назначали в дозе 2 мг в день с дексаметазоном по 40 мг/нед (схема 1–28/28). Не ответившим на 2 мг ($n = 23$) доза помалидомида была увеличена до 4 мг в день. В целом ответ был получен у 38 (63 %) пациентов, в том числе полный (ПО) – в 5 %, ОХЧО – 28 % и ЧО – в 30 % случаев. Доза 4 мг не сопровождалась избыточной токсичностью.

В другом исследовании II фазы ($n = 34$) выбрали пациентов с рефрактерностью к леналидому, определяемой как прогрессирование на фоне терапии или в пределах 60 дней после ее окончания [24]. Помалидомид в дозе 2 мг в день давали в комбинации с НДД 40 мг/нед (160 мг/цикл) в 1–21-й дни каждые 28 дней (схема 1–21/28). Дозу препарата не повышали. Медиана возраста больных составила 62 года. Все пациенты в последней линии обязательно получали леналидомид. В предыдущих линиях в 58 % случаев использовался талидомид, в 59 % – бортезомиб, в 68 % – ВДХТ и АТГСК. Положительную реакцию на помалидомид отметили у 32 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,8 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7–10,1) мес. Результатом исследования стало доказательство отсутствия перекрестной резистентности между леналидомидом и помалидомидом.

В следующем исследовании II фазы участвовали уже пациенты с «двойной» рефрактерностью – одновременно к леналидому и бортезомибу [25]. Целью данного протокола было подтверждение безопасности дозы помалидомида 4 мг в день, поскольку в предыдущем исследовании отдельным больным приходилось повышать дозу с 2 до 4 мг в день для получения ответа. Это не сопровождалось дозозими-

тирующей миелотоксичностью, которая наблюдалась в исследованиях I фазы, когда назначали 5 мг в день. Было набрано 2 группы по 35 человек. Пациенты получали помалидомид 2 или 4 мг в день в комбинации с НДД (1–28/28). Медиана возраста составила 62 (39–77) года. В исследовании не было выявлено достоверных различий между группами по частоте общего ответа (26 % против 28 %) и медиане ВБП (6,5 (95 % ДИ 3,9–8,9) мес против 3,2 (1,9–8,6) мес). Таким образом, доза 4 мг в день является максимальной, при которой не наблюдается дозолимитирующей токсичности.

В рандомизированном исследовании II фазы (IFM 2009-02) также проводилось тестирование оптимального режима назначения препарата [26]. Помалидомид в дозе 4 мг в день комбинировали с НДД. Больные ($n = 84$) получали схему с недельным перерывом (1–21/28) либо постоянно (1–28/28). Медиана возраста больных составила 60 (42–83) лет. «Двойную» рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду имели 76 % больных. Медиана общей продолжительности ответа составила 7 мес. В 44 % случаев ответ был длительным и продержался более 12 мес. Медиана ОВ была сходной для 2 групп: 14,9 мес против 14,8 мес (отношение рисков (ОР) 1,23 (95 % ДИ 0,7–2,0); $p = 0,45$). В условиях идентичной частоты ответа и показателей выживаемости 21-дневный режим (1–21/28) оказался менее токсичным и поэтому выбран в качестве оптимального для исследований III фазы.

Клинические исследования III фазы

Для мультицентрового открытого исследования III фазы СС-4047-ММ-003 выбрали 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, ранее получавших леналидомид, бортезомиб и полные дозы алкилирующих агентов [27]. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1 на помалидомид 4 мг в день + НДД 40 мг/нед (20 мг в день для пациентов > 75 лет) в режиме 1–21/28 ($n = 302$) или высокие дозы дексаметазона (ВДД) – 40 мг в день в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни ($n = 153$). В случае прогрессии пациенты из группы ВДД могли свободно получать помалидомид в дополнительном наблюдательном исследовании ММ003/С. Медиана возраста больных составила 65 (35–87) лет. Обязательным условием было наличие документированной рефрактерности к леналидомиду и/или бортезомибу. В итоге 338 (74 %) пациентов были с «двойной» рефрактерностью.

В целом ответ (\geq ЧО) на терапию в группе «помалидомид + НДД» был документирован в 31 % случаев против 10 % ($p < 0,0001$) в группе ВДД (рис. 1). Указанная закономерность прослеживается у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду (30 % против 9 %), бортезомибу (31 % против 13 %) и обоим препаратам (28 % против 12 %).

Медиана ВБП составила 4,0 (95 % ДИ 3,6–4,7) мес против 1,9 (1,9–2,2) мес (ОР 0,45 (0,39–0,60); $p <$



Рис. 1. Общий ответ на терапию в разных группах пациентов по данным исследования СС-4047-ММ-003 [27].

0,0001), ОВ – 12,7 (10,4–15,5) мес против 8,1 (6,9–10,8) мес (ОР 0,74 (0,56–0,97); $p = 0,0285$).

В результате исследования стало очевидным преимущество комбинации помалидомид с НДД в виде лучшей выживаемости пациентов с ММ, которые были рефрактерными к бортезомибу и леналидомиду.

В одногрупповое исследование III фазы STRATUS (ММ-010) по состоянию на 15.09.2014 были включены 604 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ и медианой возраста 66 (37–88) лет [28]. Медиана количества линий предшествующей терапии составила 5 (2–18). Рефрактерными к леналидомиду были 95 %, одновременно к леналидомиду и бортезомибу – 78 %.

Все пациенты получали помалидомид 4 мг в день и НДД 40 или 20 мг/нед для лиц \leq или $>$ 75 лет (1–21/28). ЧО достигли не менее 35 % больных, включая \geq ОХЧО – 7 % и ПО – 1 %. При медиане наблюдения 9,3 мес медиана ВБП составила 4,2 мес, ОВ – 11,9 мес. Пациенты с резистентностью только к леналидомиду и «двойной» рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу продемонстрировали сходные показатели ВБП (медиана 4,2 и 4,1 мес), ОВ (12 мес в 2 группах) и частоты общего ответа (34 % и 35 %). Данные этого исследования фактически повторяют результаты регистрационного исследования СС-4047-ММ-003.

Профиль нежелательных явлений

По данным исследования СС-4047-ММ-003, профиль нежелательных явлений у пациентов, получавших помалидомид в комбинации с НДД, был схож с таковым для ВДД (рис. 2) [27]. Самым частым нежелательным явлением III–IV степени была миелосупрессия: анемия (33 % против 37 %), нейтропения (48 % против 16 %) и тромбоцитопения (22 % против 26 %). Основная негематологическая токсичность III–IV степени включала пневмонии (13 % против 8 %), боли в суставах (7 % против 5 %) и слабость (5 % против 6 %). Развитие нейтропении не коррелировало с риском инфекционных осложнений III–IV степени



Рис. 2. Наиболее частые (> 5 % случаев в любой из групп) нежелательные явления III–V степени по данным исследования CC-4047-MM-003 [27].

(30 % против 24 %). Большинство инфекционных эпизодов (все степени), наоборот, имели место вне нейтропении (66 % против 86 %). Периферическая нейропатия была зарегистрирована в 15 % и 11 % случаев, осложнения III–IV степени – по 1 % случаев в обеих группах. Выбор профилактики тромбоэмболических осложнений проводился по решению лечащего врача. Венозные тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболию легочной артерии, были документированы в редких случаях: все степени – 2 % против 1 % и \geq III степени – 1 % против 0 %. У 4 пациентов в группе, принимавшей помалидомид, были диагностированы вторые первичные опухоли (2 случая солидных опухолей и 2 – базальноклеточного рака кожи). У 1 больного в группе ВДД обнаружили базальноклеточный рак кожи.

В исследовании STRATUS основными проявлениями токсичности III–IV степени были нейтропения (42 %), анемия (29 %), тромбоцитопения (22 %), пневмония (11 %) и слабость (5 %). Риск ВТЭ и периферической нейропатии III–IV степени не превышал 1 % [27]. В целом частота негематологических осложнений после терапии помалидомидом ниже, чем для леналидомида, особенно если сравнивать тяжело предлеченных пациентов, у которых плохое общее состояние [19].

Подобно другим IMiDs, помалидомид связывает специфический внутриклеточный белок цереблон (CRBN) и таким образом ингибирует его убиквитинлигазную активность, которая критична не только для роста сосудов опухоли, но и для формирования конечностей плода, что определяет его потенциальную тератогенность [29]. Помалидомид противопоказан при беременности, поэтому следует принимать все меры, чтобы пациентка или партнерша пациента-мужчины не забеременела. Все пациенты должны быть обучены по программе REMS (risk evaluation and mitigation strategy) с целью предупреждения тератоген-

ного риска. Женщины детородного возраста в начале терапии помалидомидом должны иметь 2 отрицательных теста на беременность (за 10–14 дней до назначения препарата и в пределах 24 ч после). Повторные тесты следует выполнять перед каждым циклом терапии. Пациенты мужского пола, включая тех, у кого была вазэктомия, также должны соблюдать методы контрацепции на всем протяжении терапии и в течение 28 дней после окончания приема помалидомида, пока сохраняется риск выделения препарата со спермой [19].

Дозы и режим назначения

Помалидомид представляет собой капсулы по 1, 2, 3 и 4 мг для орального применения. Официальным показанием в России, так же как в США и странах Евросоюза, являются рецидивирующая и рефрактерная формы ММ у пациентов, которые получили по крайней мере 2 линии терапии, в том числе прием леналидомида и бортезомиба, и прогрессировали на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. Рекомендуемая стартовая доза помалидомида должна составлять 4 мг в день в 1–21-й дни каждые 28 дней (1–21/28). Пациенты, впервые принимающие помалидомид, должны иметь относительно сохраненные гемопоэз (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$) и почечную функцию (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта ≥ 45 мл/мин). Терапия проводится вплоть до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности.

В процессе лечения необходима коррекция дозы помалидомида при появлении признаков гематологической токсичности [19]. При 1-м эпизоде нейтропении IV степени (АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) необходимо продолжить терапию помалидомидом в дозе 4 мг/сут, назначив препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и еженедельно контролируя гематологические показатели. Если удается поддерживать АЧН на уровне $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, целесообразно сохранять стартовую дозу. Если условия не выполняются, следует последовательно сокращать дозу помалидомида до 3 мг/сут, а при последующих рецидивах нейтропении – до 2 мг/сут и далее – 1 мг/сут. В случае фебрильной нейтропении ($t \geq 38,5^\circ\text{C}$) и АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ следует остановить терапию помалидомидом, назначить Г-КСФ, антибактериальную терапию и еженедельно контролировать АЧН. При разрешении лихорадки и повышении АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ следует возобновить терапию со сниженной на 1 степень дозой и т.д. При тромбоцитопении IV степени (тромбоциты $< 25 \times 10^9/\text{л}$) также временно приостанавливают прием помалидомида. Контроль числа тромбоцитов осуществляют еженедельно и при повышении $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ возобновляют терапию в дозе, сниженной до 3 мг/сут. При очередном эпизоде глубокой тромбоцитопении следует действовать аналогичным

Таблица 1. Риск-обоснованная модель профилактики ВТЭ у пациентов с ММ, получающих IMiDs [29, 30]

Алгоритм действий	Факторы риска	
	Индивидуальные	Связанные с терапией
<ul style="list-style-type: none"> • IMiD плюс ≤ 1 ФР → стандартный риск (аспирин) • IMiD плюс ≥ 2 ФР → высокий риск (низкомолекулярные гепарины или полные дозы варфарина с целевым МНО 2,0–3,0) 	Иммобилизация ВТЭ в анамнезе Сердечно-сосудистые заболевания Инфекции Операции, травмы (в пределах 40 дней) Прогрессия ММ Тромбофилии Центральный венозный катетер, водители ритма Заместительная гормональная терапия (антиэстрогены, диэтилстильбэстрол)	Высокие дозы кортикостероидов (эквивалентные ≥ 480 мг дексаметазона в месяц) Эритропозитины Доксорубин Полихимиотерапия

способом, последовательно снижая дозу препарата еще на 1 ступень до 2 и 1 мг/сут. Сходные действия рекомендуются в случае негематологической токсичности III–IV степени.

Доза дексаметазона определяется в зависимости от возраста пациентов: 40 мг (≤ 75 лет) или 20 мг (> 75 лет) в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла. Для некоторых пациентов по решению лечащего врача стартовая доза дексаметазона может быть снижена исходя из конкретной клинической ситуации [19].

Профилактика ВТЭ является обязательной. Алгоритм выбора терапии представлен в табл. 1. Для пациентов низкого риска (0–1 фактор) достаточно назначения на всем протяжении лечения аспирина 81–325 мг в день. В случае высокого риска (≥ 2 факторов) показано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе, эквивалентной 40 мг в день эноксапарина, или полных доз варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) 2,0–3,0) минимум на протяжении первых 4 циклов терапии, поскольку в этот период риск тромбозов максимален [30, 31]. Перед каждым последующим циклом следует повторно оценивать риск ВТЭ. В реальной практике большинству пациентов начиная с 5-го цикла для профилактики назначается аспирин.

Клинический случай и его обсуждение

В июле 2005 г. у пациентки 52 лет диагностировали ММ, сопровождающуюся парапротеинемией Gk, распространенным остеодеструктивным процессом (литические очаги в грудных и поясничных позвонках, грудине, ребрах, костях таза и черепа), IIIA стадии по Durie–Salmon, I стадии по ISS. При инициальном FISH-исследовании диагностирована транслокация гена IGH (14q32) – 18 % и трисомия 11-й хромосомы – 20 %. Хромосомные aberrации высокого риска не выявлены. С августа 2005 г. по февраль 2012 г. пациентка получила 8 линий химиотерапии (VBMCP – 3, доксорубин + MP – 6, CP – 6, бортезомиб – 6, PAD – 6, VD – 10, леналидомид/НДД – 8 и VD – 3) и лучевую терапию на область грудных и поясничных позвонков. ЧО, как наилучший ре-

зультат, был документирован на 5-й (PAD) и 7-й (Rd) линиях терапии, а на других достигались лишь стабилизация или минимальный ответ. Из осложнений следует отметить асептический некроз нижней челюсти в 2009 г., ассоциированный с применением золедроновой кислоты. Лечение леналидомидом (Rd-линия) проводилось вплоть до начала прогрессирования, после которого больная уже не ответила на 3 цикла бортезомиб/дексаметазон (VD-линия).

В марте 2012 г. в качестве 9-й линии была начата терапия помалидомидом (4 мг в день) в комбинации с НДД (160 мг на цикл). Пациентке на данный момент было 59 лет, а длительность терапевтического анамнеза составляла 6,5 лет. Уровень парапротеина Gk в сыворотке крови достиг 33 г/л, β_2 -микроглобулина – 4,19 (норма 0,70–1,80) мг/л. При FISH-исследовании неблагоприятные t(4;14) и del(17p13) не выявлены. Суммарно пациентка получила 30 циклов терапии помалидомидом. Динамика изменения уровня парапротеина Gk и соотношения свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови представлена на рис. 3. После 2 циклов терапии документирован ЧО (редукция уровня Gk на 52 %), наиболее глубокий ответ получен после 10 циклов (редукция на 82 %). Ответ сохранялся вплоть до 29-го цикла (общая продолжительность 25 мес). Из нежелательных явлений следует отметить эпизод нейтропении IV степени и пневмонию на 2-м цикле, обострение предсуществующего бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти после 5-го и 15-го циклов, потребовавшее назначения внутривенных антибиотиков, стоматологических вмешательств и в конечном итоге последовательного снижения дозы помалидомида с 4 до 3 и далее до 2 мг/сут. Лечение продолжалось по март 2014 г., вплоть до подтверждения прогрессирования заболевания.

По состоянию на 01.07.2015 пациентка жива, получает терапию по программе VCD и достигла минимального ответа. Суммарная продолжительность анамнеза ММ к настоящему времени составляет 10 лет.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации помалидо-

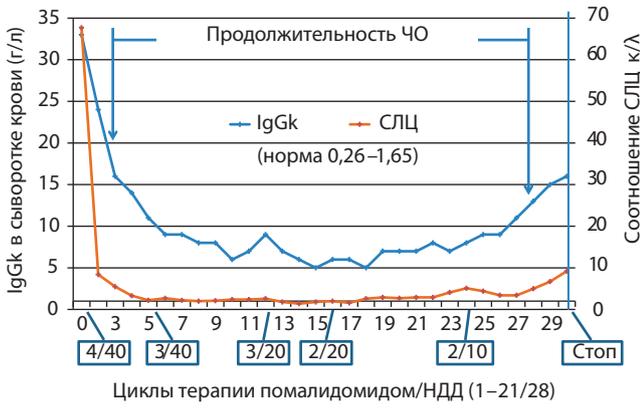


Рис. 3. Динамика изменения уровня парапρωтеина Gκ и соотношения СЛЦ в сыворотке крови (клинический случай)

мида и НДД у тяжело предлеченной пациентки (8 линий) с «двойной» рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу. Согласно данным литературы, прогноз для таких пациентов при отсутствии доступа к новым поколениям противомиеломных препаратов абсолютно неблагоприятный (медиана БСВ < 5 мес, ОВ — 9 мес) [6]. Положительная динамика выживаемости в данном случае несомненна. Продолжительность ответа на помалидомид составила 25 мес, а ОВ — более 37 мес.

К сожалению, распространение представленного клинического случая на всех пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формами ММ будет скорее ошибкой, чем отражением общей тенденции. Согласно данным исследования IFM 2009-02, лишь 12 % больных получили более 30 циклов терапии помалидомидом, т. е. достигли экстремально длительного ответа [26]. В протоколе СС-4047-ММ-003 медиана количества циклов терапии помалидомидом равнялась 4, а медиана продолжительности ответа составила 7,0 (95 % ДИ 5,8–9,0) мес, что немало для столь сильно предлеченных больных.

Таблица 2. Схемы лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, основанные на помалидомиде

Схемы	Препараты и режим введения	Ссылки
Pd	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22 Следующий цикл начинают на 29 день	[27, 28]
PVD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Бортезомиб 1,3 мг/м ² подкожно в дни 1, 8, 15 и 22 Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22	[35]
PVD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–14 (схема 1–14/21) Бортезомиб 1,3 мг/м ² подкожно в дни 1, 4, 8 и 11 (циклы 1–8), в дни 1 и 8 (циклы 9+) Дексаметазон 20 мг (10 мг > 75 лет) в дни 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12 (циклы 1–8), в дни 1–2 и 8–9 (циклы 9+)	[34]
PCD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Циклофосфамид 400 мг в дни 1, 8 и 15 Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22	[37]

Примечание. Список терапевтических схем ограничен препаратами, зарегистрированными для лечения рефрактерной ММ в России по состоянию на 1.07.2015.

Терапевтические перспективы

ММ является заболеванием, характеризующимся значительной генетической нестабильностью и гетерогенностью, приводящими к селекции отдельных опухолевых клонов в процессе лечения. Этот феномен объясняет невозможность полной эрадикации опухоли и излечения больных имеющимися в настоящий момент средствами. С другой стороны, появление новых противомиеломных агентов с контролируемым профилем нежелательных явлений позволит создавать комбинированные режимы из 3 и более препаратов. Возможно, что в условиях прогрессирующей болезни вовлечение препаратов с разными молекулярными точками приложения позволит преодолеть резистентность [32]. Препятствием, конечно, может стать неприемлемая токсичность (миелосупрессия, инфекционные осложнения и т.п.), которая осложнит состояние соматически тяжелой категории больных. В настоящее время инициировано несколько исследований по тестированию «тройных» комбинаций, построенных на основе помалидомида. Комбинирование IMiDs и ингибиторов протеасомы обеспечивает глубокий и продолжительный ответ у пациентов с продвинутыми стадиями ММ [33].

В 2014 г. инициировали глобальное мультицентровое открытое исследование III фазы ММ-007, призванное сравнить эффективность и безопасность комбинации помалидомида, бортезомиба и дексаметазона (PVD) со стандартной схемой VD. Планируемая мощность должна составить 782 пациента с рецидивирующей и рефрактерной формами ММ после 1–3 линий терапии, включая не менее 2 циклов с леналидомидом. Пациенты с известной рефрактерностью к бортезомибу не участвуют [34]. Предварительные результаты этого протокола еще не доступны, но по данным II фазы 34 (81 %) из 42 пациентов ответили на терапию по программе PVD, в том числе строго полного ответа

(сПО) достигли 7 %, ПО – 12 % и ОХЧО – 19 %. Медиана ВБП составила 17,7 мес [35].

Комбинация карфилзомиба с помалидомидом и НДД была протестирована в многоцентровом исследовании Ib/II фазы ($n = 27$) [36]. Карфилзомиб – ингибитор протеасомы 2-го поколения, структурно отличный от бортезомиба. Ответа (\geq ЧО) достигли 18 (72 %) из 25 оцененных пациентов, включая \geq ОХЧО – 28 %, сПО/ПО – 12 %. При медиане наблюдения 9,5 мес 14 пациентов продолжали терапию, у 11 отметили прогрессию и 2 – умерли.

Еще в одном исследовании II фазы была протестирована возможность добавления циклофосфида к комбинации помалидомида и НДД [37]. Всего 36 пациентов в стандартном режиме получали помалидомид 4 мг в день + НДД \pm циклофосфамид в дозе 400 мг в 1, 8 и 15-й дни (1–21/28). Усиление терапии циклофосфамидом сопровождалось пролонгированием медиан ВБП (9,2 мес против 4,4 мес; $p = 0,004$) и ОВ (16,4 мес против 10,5 мес;

$p = 0,08$). По гематологической токсичности группы не различались.

Обнадёживающие результаты в ходе проведения клинических исследований I/II фазы получены при комбинировании помалидомида с даратумумабом (моноклональные анти-CD38-антитела) [38] и пегилированным липосомальным доксорубицином [39].

Дизайн наиболее изученных в исследованиях II/III фазы режимов применения помалидомида в комбинации с другими препаратами представлен в табл. 2.

Ожидается, что результаты проспективных исследований по комбинированным режимам на основе помалидомида уже в ближайшем будущем помогут изменить алгоритм принятия терапевтических решений для пациентов с продвинутыми стадиями ММ [40]. Комбинация помалидомида с НДД – идеальная базовая схема для новых режимов по включению 3-го препарата, поскольку она обеспечивает эффективный контроль у тяжело предлеченных рефрактерных пациентов и демонстрирует длительную хорошую переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and the CIS in 2012. Edited by M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: N.N. Blochin RORC, 2014; 226 p. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 250 с. [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: Gertsen MROI, 2015; 250 p. (In Russ.)].
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29.
4. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология 2014;59(S3):2–24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.M. et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(S3):2–24 (In Russ.)].
5. Lonial S. Relapsed Multiple Myeloma. *ASH Education Book 2010*;2010(1):303–9.
6. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma orking group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57.
7. Sehgal K., Das R., Zhang L. et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood* 2015;125(26):4042–51.
8. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;1:21–31 (In Russ.)].
9. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T. et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326–35.
10. Heintel D., Rocci A., Ludwig H. et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol* 2013;161(5):695–700.
11. Lu G., Middleton R.E., Sun H. et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014;343(6168):305–9.
12. Gandhi A.K., Kang J., Havens C.G. et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br J Haematol* 2014;164(6):811–21.
13. Krönke J., Udeshi N.D., Narla A. et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014;343(6168):301–5.
14. Huang X., Di Liberto M., Jayabalan D. et al. Prolonged early G(1) arrest by selective CDK4/CDK6 inhibition sensitizes myeloma cells to cytotoxic killing through cell cycle-coupled loss of IRF4. *Blood* 2012;120(5):1095–106.
15. Corral L.G., Haslett P.A., Muller G.W. et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999;163(1):380–6.
16. Haslett P.A., Corral L.G., Albert M., Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;187(11):1885–92.
17. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98(1):210–6.
18. Galustian C., Meyer B., Labarthe M.C. et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(7):1033–45.

19. Hanaizi Z., Flores B., Hemmings R. et al. The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2015;20(3):329–34.
20. Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(2):168–78.
21. Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3269–76.
22. Streetly M.J., Gyertson K., Daniel Y. et al. Alternate day pomalidomide retains antimyeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol* 2008;141(1):41–51.
23. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(3):5008–14.
24. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24(11):1934–99.
25. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5.
26. Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 2013;121(11):1968–75.
27. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–66.
28. Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. The STRATUS (MM-010) trial: a single-arm, phase 3b study evaluating safety and efficacy of pomalidomide + low dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. 20th Congress of the European Hematology Association. *Haematologica* 2015;100:abstr P273.
29. Ito T., Ando H., Suzuki T. et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327(5971):1345–50.
30. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23.
31. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010(1):437–44.
32. Torimoto Y., Shindo M., Ikuta K., Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3):423–30.
33. Bianchi G., Richardson P.G., Anderson K.C. Best treatment strategies in high-risk multiple myeloma: navigating a gray area. *J Clin Oncol* 2014;32(20):2125–32.
34. Richardson P.G., Bensmaine A., Doerr T. et al. MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr TPS8610.
35. Lacy M.Q., LaPlant B.R., Laumann K.M. et al. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM). 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):304.
36. Rosenbaum C.A., Kukreti V.A., Zonder J. et al. Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd) in Patients (Pts) with Lenalidomide-Exposed and/or -Refractory but Proteasome Inhibitor (PI)-Naive or -Sensitive Multiple Myeloma: A Multiple Myeloma Research Consortium Multi-Center Study. 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):2109.
37. Baz R., Martin T.G., Alsina M. et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone is Superior to Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Myeloma: Results of a Multicenter Randomized Phase II Study. 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):303.
38. Mateos M.V., Moreau Ph., Comenzo R. et al. An open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide-dexamethasone and with backbone regimens in patients with multiple myeloma. 20th Congress of the European Hematology Association. *Haematologica* 2015;100:abstr 275.
39. Berenson J.R., Stampleman L., Bessudo A. et al. Safety and efficacy of pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX), and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr. 8591.
40. Moreau P., Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:e504–11.

Активность *in vitro* анидулафунгина в отношении дрожжевых грибов – возбудителей системных и диссеминированных микозов

А. Б. Кулько

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, 10

Контакты: Александр Борисович Кулько kulko-fungi@yandex.ru

Определены и проанализированы уровни чувствительности к анидулафунгину клинических штаммов дрожжевых грибов родов *Candida* (14 видов), *Cryptococcus* (1 вид), *Geotrichum* (1 вид), *Rhodotorula* (1 вид) и *Saccharomyces* (1 вид). Тестирование чувствительности выявило высокую фунгицидную активность анидулафунгина в отношении грибов *Candida* spp., как распространенных видов, так и редких возбудителей кандидоза. Было установлено, что более 99 % штаммов *Candida* не имеют приобретенных механизмов устойчивости к анидулафунгину (микробиологические критерии). Препарат анидулафунгин не активен против штаммов *Cryptococcus neoformans* и *Rhodotorula mucilaginosa*.

Ключевые слова: анидулафунгин, чувствительность грибов *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* к анидулафунгину

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-53-57

In vitro anidulafungin activity against yeasts – system and disseminated mycosis pathogens

A. B. Kulko

Scientific and Clinical Antituberculosis Center of Moscow Government Health Department;
10 Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

We analyzed susceptibility to anidulafungin of yeasts clinical strains of *Candida* (14 species), *Cryptococcus* (1 species), *Geotrichum* (1 species), *Rhodotorula* (1 species) and *Saccharomyces* (1 species). We revealed high anidulafungin activity against *Candida* spp., both common species and rare pathogens of candidiasis. It was found that over 99 % of *Candida* strains do not have an acquired resistance mechanisms to anidulafungin (microbiological criteria). The anidulafungin is not active against strains of *Cryptococcus neoformans* and *Rhodotorula mucilaginosa*.

Key words: anidulafungin, the anidulafungin sensitivity of *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*

Введение

Одна из актуальных проблем современной лекарственной терапии микозов – увеличение встречаемости рефрактерного к флуконазолу кандидоза, причем как его глубоких форм (кандидемия, инвазивный кандидоз), так и поверхностных (кандидоз полости рта и глотки у больных СПИД и прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, вагинальный кандидоз) [1, 2]. Распространение данных заболеваний объясняется в первую очередь отбором и накоплением в лечебных стационарах устойчивых к флуконазолу видов *Candida glabrata*, *C. krusei* и некоторых других, более редких возбудителей кандидоза, а также развитием вторичной устойчивости у чувствительных видов [3–5].

Для терапии глубокого кандидоза в стационарах разного профиля, в первую очередь в современных гематологических стационарах и отделениях для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, требуется активный в отношении устойчивых к флуконазолу возбудителей препарат с меньшим по сравнению с амфотерицином В и азолами количеством нежелательных

явлений. К настоящему времени разработаны препараты новой группы эхинокандинов, оказывающие фунгицидное действие на грибы *Candida* spp. (блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки грибов, отсутствующего в организме человека), – каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин [1, 2, 6, 7]. Проведенный А.С. Колбиным и соавт. сравнительный клинико-экономический анализ выявил преимущества применения анидулафунгина при лечении инвазивного кандидоза в сравнении с терапией каспофунгином и микафунгином: наиболее низкие прямые затраты, самые высокие показатели эффективности, наиболее благоприятная эффективность затрат [8]. Вместе с тем полученных в России лабораторных данных по исследованию спектра фунгицидной активности анидулафунгина, последнего из зарегистрированных на рынке эхинокандинов, пока недостаточно.

Цель данного исследования – анализ уровней чувствительности к препарату анидулафунгин различных видов дрожжевых грибов, штаммы которых были выделены от больных туберкулезом при диагностике

микозов различной локализации: микозов бронхов и легких, центральной нервной системы (ЦНС), диссеминированных микозов (микологическая лаборатория ГКУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, 2013–2015 гг.).

Материалы и методы

Протестированные на чувствительность к анидулафунгину штаммы дрожжевых грибов были выделены из образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), крови, материалов, полученных при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальный секрет), содержимого полостных образований в легких (каверна, туберкулема), плевральной полости, смыва из плевральной полости по дренажной трубке, мокроты и отделяемого из зева. Все случаи кандидемии (2 случая; возбудитель *C. glabrata*) и криптококкоза ЦНС (4 случая; возбудитель *Cryptococcus neoformans*) были выявлены у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом. Случаи роста болезнетворных грибов в деструктивной полости легких (2 случая; *Cryptococcus neoformans* и *Geotrichum candidum*) и плевральной полости (2 случая; *C. albicans* и *C. parapsilosis*) были выявлены у ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом. У группы пациентов (как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом) были обнаружены лабораторные признаки «вероятного» легочного микоза, главным образом кандидоза.

Штаммы дрожжевых грибов идентифицировали до вида с помощью комплекса общепринятых в медицинской микологии современных и классических методов [1, 9, 10].

Определение чувствительности к анидулафунгину штаммов дрожжевых грибов проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл (система Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostics Systems). Система Sensititre соответствует международному стандарту тестирования чувствительности дрожжевых грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [11] и рекомендована для использования в практических микологических лабораториях медицинских клиник [12]. Тест-система доступна для большинства микробиологических лабораторий и позволяет проводить клиническую интерпретацию получаемых значений МПК препаратов согласно диапазонам, установленным CLSI для стандарта M27-A3 [13, 14].

Клиническую интерпретацию результатов тестирования чувствительности к анидулафунгину, т.е. отнесение штамма к категориям «чувствительные к препарату» (Ч), «штаммы с промежуточной чувствительностью» (П) или «устойчивые» (У), проводили для видов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* по имеющимся пограничным значениям МПК препарата [14]. Исследуемый диапазон МПК анидулафунгина в системе Sensititre составляет 0,015–8 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Чувствительность к анидулафунгину была протестирована у 168 клинических штаммов дрожжевых грибов следующих родов: *Candida* (39 штаммов *C. albicans*, 4 – *C. dubliniensis*, 2 – *C. famata*, 32 – *C. glabrata*, 3 – *C. guilliermondii*, 4 – *C. kefyr*, 24 – *C. krusei*, 3 – *C. lipolytica*, 2 – *C. lusitaniae*, 1 – *C. norvegensis*, 10 – *C. parapsilosis*, 2 – *C. rugosa*, 17 – *C. tropicalis*, 2 – *C. zeylanoides*); *Cryptococcus* (6 – *Cr. neoformans*); *Geotrichum* (3 – *G. candidum*); *Rhodotorula* (10 – *R. mucilaginosa*); *Saccharomyces* (4 – *S. cerevisiae*). Как было указано выше, штаммы *Cr. neoformans* из образцов СМЖ (4 штамма) и *C. glabrata* из проб крови (2 штамма) были выделены от ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Обобщенные результаты исследования активности анидулафунгина в отношении штаммов дрожжевых грибов представлены в табл. 1, 2.

Как видно из полученных данных, препарат анидулафунгин проявлял в целом высокую фунгицидную активность в отношении штаммов *Candida* spp. (см. табл. 1). Все штаммы 6 видов *Candida*, с установленными клиническими пограничными значениями анидулафунгина (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), были интерпретированы как чувствительные к данному препарату. У остальных 8 видов *Candida* (*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*) не было обнаружено штаммов с высокими и крайне высокими значениями МПК анидулафунгина, предполагающих устойчивость к препарату. Напротив, у протестированных штаммов *C. dubliniensis*, *C. norvegensis* и *C. zeylanoides* были выявлены минимально низкие значения МПК анидулафунгина.

Было установлено, что диапазоны МПК анидулафунгина для различных видов *Candida* имеют отличия. На основании полученных результатов и с учетом имеющихся данных [15] следует выделить 2 группы видов грибов *Candida*: 1-я группа – грибы с характерно низкими природными величинами МПК анидулафунгина (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), 2-я группа – грибы с повышенными природными значениями МПК препарата (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*). Такое разделение подтверждается различиями в значениях пограничных концентраций, определенных для чувствительных и устойчивых штаммов вышеречисленных видов [14]. Отметим, что диапазоны МПК анидулафунгина, характерные для видов *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, не определены или изучены недостаточно [15].

Для чувствительных к анидулафунгину штаммов *C. glabrata* установлен наиболее узкий диапазон МПК препарата среди видов *Candida* [14]. Однако все протестированные нами штаммы *C. glabrata* попадали в категорию чувствительных штаммов с МПК от $\leq 0,015$ до 0,06 мкг/мл. Проявляли чувствительность к анидулафунгину с МПК 0,03 мкг/мл также и 2 штамма *C. glabrata* – возбудителя кандидемии у ВИЧ-

Таблица 1. Показатели МПК препарата анидулафунгин в отношении грибов родов *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* (тест-система Sensititre, YeastOne) и их интерпретация по критериям CLSI (документ M27-S4)

Вид	n	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Клиническая интерпретация, n (%)		
					(мкг/мл)		
<i>C. albicans</i>	39	≤ 0,015–0,12	0,03	0,12	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					39 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. dubliniensis</i>	4	≤ 0,015–0,03	0,03	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. famata</i>	2	0,12–0,25	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. glabrata</i>	32	≤ 0,015–0,06	0,03	0,06	≤ 0,12	0,25	≥ 0,5
					32 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. guilliermondii</i>	3	0,12–2	0,5	—	S ≤ 2	I = 4	R ≥ 8
					3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. kefyr</i>	4	0,06–0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. krusei</i>	24	≤ 0,015–0,06	0,03	0,06	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					24 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. lipolytica</i>	3	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. lusitanae</i>	2	0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. norvegensis</i>	1	≤ 0,015	—	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. parapsilosis</i>	10	0,5–2	1	1	≤ 2	4	≥ 8
					10 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. rugosa</i>	2	0,06	0,06	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. tropicalis</i>	17	0,03–0,25	0,12	0,12	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					17 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. zeylanoides</i>	2	≤ 0,015	≤ 0,015	—	—	—	—
					—	—	—
<i>Cr. neoformans</i>	6	> 8	> 8	—	—	—	—
					—	—	—
<i>G. candidum</i>	3	0,03–0,06	0,06	—	—	—	—
					—	—	—
<i>R. mucilaginosa</i>	10	> 8	> 8	> 8	—	—	—
					—	—	—
<i>S. cerevisiae</i>	4	0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—

Примечание. n — число протестированных штаммов; МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50 и 90 % штаммов.

инфицированных пациентов. Вместе с тем у гемокультур *C. glabrata* системой Sensititre были выявлены перекрестная устойчивость к флуконазолу (МПК 128 мкг/мл) и итраконазолу (МПК > 16 мкг/мл), высокие значения МПК вориконазола (2 и 4 мкг/мл, вероятная устойчивость) и предельно высокие значе-

ния МПК позаконазола (> 8 мкг/мл, вероятная устойчивость). Таким образом, даже без установленных к настоящему времени пограничных значений МПК позаконазола можно предположить, что выделенные из крови штаммы *C. glabrata* обладали устойчивостью *in vitro* и к позаконазолу. На основании вышеизложен-

Таблица 2. Распределение штаммов «дикого типа» и «не дикого типа» грибов рода *Candida* по чувствительности к препарату анидулафунгин (тест-система Sensititre, YeastOne)

Вид	Микробиологическая интерпретация, n (%)	
	ДТ	не ДТ
<i>C. albicans</i>	≤ 0,12	> 0,12
	39 (100)	0 (0,0)
<i>C. dubliniensis</i>	≤ 0,12	> 0,12
	4 (100)	0 (0,0)
<i>C. glabrata</i>	≤ 0,25	> 0,25
	32 (100)	0 (0,0)
<i>C. guilliermondii</i>	≤ 4	> 4
	3 (100)	0 (0,0)
<i>C. kefyr</i>	≤ 0,25	> 0,25
	4 (100)	0 (0,0)
<i>C. krusei</i>	≤ 0,12	> 0,12
	24 (100)	0 (0,0)
<i>C. lusitaniae</i>	≤ 2	> 2
	2 (100)	0 (0,0)
<i>C. parapsilosis</i>	≤ 4	> 4
	10 (100)	0 (0,0)
<i>C. tropicalis</i>	≤ 0,12	> 0,12
	17 (94,1)	1 (5,9)
<i>Candida</i> spp.	135 (99,3)	1 (0,7)

Примечание. n – число протестированных штаммов; ДТ – штаммы «дикого типа», не ДТ – штаммы «не дикого типа».

ного использование азольных препаратов вероятно было бы неэффективным в обоих случаях диссеминированного кандидоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Клинические пограничные значения анидулафунгина для видов *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* превышают в разы пограничные значения для *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis* [14]. Как видно из представленных данных, обнаруженные нами диапазоны МПК анидулафунгина для *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* имели наиболее высокие значения среди всех протестированных видов *Candida*, но устойчивых к препарату штаммов *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* не обнаружено (см. табл. 1).

Для 9 видов *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) была проведена микробиологическая интерпретация результатов тестирования чувствительности к анидулафунгину (см. табл. 2). Распределение штаммов на группы «дикого типа» (штаммы, не имеющие приобретенных механизмов устойчивости

к анидулафунгину) и «не дикого типа» (штаммы с приобретенными механизмами устойчивости к анидулафунгину) проводили с помощью установленных значений МПК «эпидемиологических точек разделения» (epidemiological cutoff values) [12, 16]. Применяв микробиологические (эпидемиологические) критерии для оценки результатов тестирования, установили, что доля штаммов *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. parapsilosis* «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину составляла 100 % от общего. У одного из 17 протестированных штаммов *C. tropicalis* значение МПК, равное 0,25 мкг/мл, превышало интервал чувствительности МПК к анидулафунгину для штаммов *C. tropicalis* «дикого типа» (≤ 0,12 мкг/мл) [12]. Таким образом, общая доля штаммов *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину составила 99,3 %.

Клинические пограничные значения МПК анидулафунгина для видов *Cr. neoformans*, *G. candidum*, *R. mucilaginosa* и *S. cerevisiae* не определены.

Вместе с тем установленные нами предельно высокие значения МПК анидулафунгина для клинических штаммов *Cr. neoformans* (> 8 мкг/мл) и *R. mucilaginosa* (> 8 мкг/мл) характерны для устойчивых к данному препарату дрожжевых грибов (см. табл. 1). Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о природной устойчивости *Cr. neoformans* и *Rhodotorula* spp. к препаратам группы эхинокандинов. Устойчивость *Cr. neoformans* объясняют наличием у возбудителя мукополисахаридной капсулы и низким содержанием 1,3-β-D-глюкана в клеточной стенке [2, 5, 17].

Установленные значения МПК анидулафунгина для *G. candidum* (0,03–0,06 мкг/мл) и *S. cerevisiae* (0,12 мкг/мл) не предполагают наличие устойчивости *in vitro* к препарату у протестированных штаммов данных видов грибов и, напротив, могут свидетельствовать об их чувствительности *in vitro*.

Заключение

Таким образом, мониторинг чувствительности штаммов болезнетворных грибов рода *Candida*, проведенный в микологической лаборатории фтизиатрической клиники (2013–2015 гг.), выявил высокий уровень фунгицидной активности препарата анидулафунгин в отношении штаммов 14 видов возбудителей кандидоза, в том числе редких видов, уровни чувствительности которых к препарату до сих пор не изучены.

Отметим также, что проведенные лабораторные исследования выявили одинаково высокую активность *in vitro* анидулафунгина и микафунгина в отношении всех протестированных штаммов рода *Candida*.

Высокая чувствительность клинических штаммов грибов рода *Candida* к анидулафунгину, часть из которых обладает природной или приобретенной устойчи-

востью к флуконазолу и другим азольным препаратам, предполагает успешное использование анидулафунгина для эмпирической терапии системных и диссеминированных форм кандидоза, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Особого внимания заслуживают описанные нами 2 случая диссеминированного кандидоза с возбудителями *C. glabrata*, обладавшими перекрестной устойчивостью к флуконазолу и итраконазолу, а также, вероятно, устойчивыми к вориконазолу и позаконазолу.

С помощью микробиологических критериев было установлено, что более 99 % протестированных штаммов *Candida* из 9 распространенных видов (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) не имеют приобретенных механизмов устойчивости к анидулафунгину. Преобладание среди клинических штаммов грибов рода *Candida* штам-

мов «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину подкрепляет вывод о потенциальной эффективности применения последнего для терапии различных форм кандидоза.

Болезнетворные дрожжевые грибы *Cr. neoformans* и *R. mucilaginosa* не обладают природной чувствительностью к анидулафунгину и другим эхинокандинам. Клиническое значение обнаруженной нами относительно высокой активности анидулафунгина против редких возбудителей микозов *G. candidum* и *S. cerevisiae* остается неопределенным, в том числе и из-за недостаточного объема опубликованных ранее лабораторных данных.

Итак, полученные нами данные указывают на целесообразность применения анидулафунгина в первую очередь для терапии различных тяжелых форм кандидоза, риск развития которых у ряда пациентов со злокачественными заболеваниями крови достаточно высок.

ЛИТЕРАТУРА

- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бино, 2008. [Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections: Physicians Guide. Moscow: Binom, 2008. (In Russ.).]
- Атлас грибковых заболеваний. Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла. Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Atlas of fungal diseases. Edited by C.A. Kauffmann, G.L. Mandell (Trans. from English, ed. Yu.V.Sergeev). Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.).]
- Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Ви Джи Групп, 2008. [Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment: Physicians Guide. (2nd ed., Rev. and add.). Moscow: VJGroup, 2008. (In Russ.).]
- Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А. и др. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Под ред. Н.П. Елинова. СПб.: Коста, 2010. [Elinov N.P., Vasilieva N.V., Stepanova A.A. et al. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnosis. Edited by prof. N.P. Elinov, St. Petersburg: Kosta, 2010. (In Russ.).]
- Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д.Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди. Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Diagnosis and treatment of mycoses. Edited by D.R. Hospenhal, M.G. Rinaldi. (Trans. from English, ed. Yu.V.Sergeev). Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.).]
- Веселов А.В. Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(3):222–34. [Veselov A.V. Anidulafungin: clinical and pharmacological review. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2012;14(3):222–34 (In Russ.).]
- Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42nd edition. 2012. 14(3):222–34 (In Russ.).
- Колбин А.С., Климко Н.Н., Проскурин М.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения анидулафунгина (Эраксис®) для лечения инвазивного кандидоза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(3):235–44. [Kolbin A.S., Klimko N.N., Proskurin M.A. et al. Pharmacoeconomic analysis of the anidulafungin (Eraxis®) treatment in invasive candidiasis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2012;14(3):235–44 (In Russ.).]
- Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. Пер. с англ. М.: Мир, 2001. [Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. Guide to pathogenic and opportunistic fungi (Trans. from English). Moscow: Mir, 2001. (In Russ.).]
- Кулько А.Б., Дорожкова И.Р., Исаева Е.Л. и др. Методические подходы к проведению микологических исследований во фтизиатрической практике. Туберкулез и болезни легких 2011;6:56–9. [Kulko A.B., Dorozhkova I.R., Isaeva E.L. et al. Methodical approaches to mycological examination in phthisiatric practice. Tuberculez i bolezni legkich = Tuberculosis and Lung Disease 2011;6:56–9 (In Russ.).]
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard—Third edition. CLSI document M27-A3. 2008.
- Pfaller M.A., Diekema D.J. Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol 2012;50(9):2846–56.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. CLSI document M27-S3. CLSI: Wayne, PA., 2008.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI: Wayne, PA., 2012.
- Hoog de G.S., Guarro J., Gene J. et al. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1—CBS: Reus 2011.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Woosley L.N. et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. J Clin Microbiol 2013;51(8):2571–81.
- Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: СПб МАПО, 2004. [Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Vasilieva N.V. Diagnosis of mycoses. St. Petersburg: MAPE, 2004. (In Russ.).]

Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом

О.Ю. Виноградова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Юрьевна Виноградова olgavinz@mail.ru

При терапии ингибитором тирозинкиназ 2-го поколения хронического миелолейкоза у ряда пациентов наблюдается различной степени негематологическая токсичность. В статье приведен литературный обзор влияния ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения на частоту развития проблем со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, дазатиниб, nilotinib

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-58-63

Cardiovascular and metabolic problems associated with application of second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

O. Y. Vinogradova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;
“N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

During therapy with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia, a number of patients demonstrate non-hematological toxicity of various degrees. The article contains review of references about second generation tyrosine kinase inhibitors effect on the frequency of cardiovascular and metabolic problems.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, dasatinib, nilotinib

Введение

Применяемый в последние 15 лет принципиально новый подход к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), основанный на непосредственном подавляющем воздействии лекарственных препаратов на онкобелок, кардинально изменил результаты лечения больных с этой нозологией. У целого ряда пациентов в процессе лечения удается достигнуть глубокого цитогенетического и молекулярного ответа на терапию, высоких показателей выживаемости, полностью восстановить трудоспособность, для многих больных появилась перспектива поддержания глубокой молекулярной ремиссии в условиях полной отмены препарата.

В российской клинической практике для лечения ХМЛ в основном применяется ингибитор тирозинкиназ (ИТК) 1-го поколения иматиниб. Однако для целого ряда больных ХМЛ, резистентных к иматинибу либо не переносящих его, а также для небольшого числа вновь заболевших в настоящий момент доступна терапия ИТК 2-го поколения (ИТК-2) — дазатини-

бом, nilotinibом и бозутинибом [1–3]. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК-2 дает шанс значительно улучшить прогноз больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [4, 5]. При назначении nilotiniba и dasatiniba в качестве терапии 1-й линии ХМЛ была показана достоверно более высокая эффективность по сравнению с иматинибом, включая показатели достижения большого и полного (MO4,0; MO4,5) молекулярного ответа и снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [6, 7]. Каждый из ИТК имеет свои особенности, поэтому выбор конкретного препарата основан на анализе целого ряда факторов: фазы ХМЛ, группы риска при диагностике заболевания (при выборе первичной терапии), сопутствующей патологии и рисков развития побочных эффектов в процессе лечения, результатов терапии предшествующим ИТК, спектра мутаций гена *BCR-ABL* (при назначении 2–3 линий лечения ИТК) и других [2, 8, 9].

ХМЛ чаще болеют люди среднего и пожилого возраста [2, 10], в России пик заболеваемости приходится

Таблица 1. Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ХМЛ

Заболевание	n	%
Сердечно-сосудистые	523	22,8
Аритмии	152	6,6
Сахарный диабет	409	17,8
Панкреатит	8	0,4
Плевральный выпот	47	2,1
Заболевания легких	292	12,7
Любое из перечисленных	937	40,8

на 60 лет [11]. Для таких пациентов, несомненно, одним из ведущих факторов в выборе препарата является определение сопутствующей патологии.

Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХМЛ была исследована в работе E. Jabbouq и соавт. [12] Медиана возраста в исследуемой популяции ($n = 2296$) составляла 56 лет, причем 77 % пациентов (1766) были старше 65 лет. Наиболее частыми сопутствующими состояниями были сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания легких (табл. 1).

Ниже представлен анализ данных литературы о влиянии ИТК-2 на частоту развития проблем со сто-

роны сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обмена.

Влияние ИТК на метаболизм глюкозы и сахарный диабет

В 2014 г. R. Zdenek и соавт. опубликовали результаты исследования Enigma 2, в котором впервые была проведена сравнительная оценка влияния ИТК на липидный и углеводный обмен. Лабораторные показатели анализировали исходно и через 3 мес после начала терапии ИТК (см. табл. 2). Авторы показали, что в группе пациентов, получавших нилотиниб, через 3 мес после начала лечения было отмечено достоверное повышение уровня инсулина и глюкозы по сравнению с исходным, что свидетельствовало о достаточно быстром развитии резистентности к инсулину. Также отмечено снижение уровня адипонектина – гормона, влияющего на чувствительность к инсулину. В группе больных, получавших дазатиниб, какого-либо ухудшения показателей углеводного обмена не выявлено [13].

Влияние нилотиниба на развитие гиперинсулинемии и гипергликемии отмечают и другие авторы, однако пока нет единого мнения о том, приводит ли это к истощению бета-клеток поджелудочной железы [14–16].

Особый интерес представляют результаты крупного рандомизированного исследования ENESTnd, в ходе которого сравнивали терапию нилотинибом и има-

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена до и через 3 мес после начала приема ИТК

Показатель	Исходно	Через 3 мес	p
Нилотиниб			
Глюкоза (ммоль/л)	5,3	5,7	< 0,0001
Инсулин (МЕ/л)	11,2	14,1	0,0037
C-пептид (пмоль/мл)	0,73	0,76	0,4953
HbA1c (ммоль/моль)	38,9	38,2	0,3900
Адипонектин (мг/л)	16,6	8,6	0,0019
Общий холестерин (ммоль/л)	4,8	5,9	< 0,0001
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	2,8	3,6	< 0,0001
Дазатиниб			
Глюкоза (ммоль/л)	5,8	5,3	0,1764
Инсулин (МЕ/л)	8,1	8,4	0,8815
C-пептид (пмоль/мл)	0,63	0,6	0,8223
HbA1c (ммоль/моль)	38,8	37,8	0,684
Адипонектин (мг/л)	17,3	12,9	0,0106
Общий холестерин (ммоль/л)	4,0	4,5	0,0831
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	2,2	2,5	0,1140

тинибом у пациентов с первичным диагнозом ХМЛ. В группе больных, получающих нилотиниб, чаще развивалась гипергликемия по сравнению с пациентами, принимающими иматиниб [17–19]. Неожиданно высокой оказалась и частота развития сахарного диабета через 3 года терапии. Так, сахарный диабет диагностировали у 20,1 % пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, и у 22,8 % – принимавших препарат в более высокой дозе – 400 мг 2 раза в сутки. У больных, леченных иматинибом, этот показатель составил 8,9 % (пациенты, исходно имевшие диабет, были исключены из анализа). Гипергликемия III–IV степени отмечена в 2,3 и 2,7 % случаев при приеме нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки и 400 мг 2 раза в сутки соответственно. У больных, принимающих иматиниб, случаев выраженной гипергликемии не было. Среди факторов риска развития сахарного диабета исследователи отмечают наличие гипергликемии и предиабета до начала терапии [20].

Дазатиниб, в отличие от нилотибина, не оказывает негативного влияния на метаболизм липидов и глюкозы. В ретроспективном анализе исследования Enigma 2, а также в ряде описанных клинических случаев было отмечено положительное влияние дазатиниба на уровень глюкозы. В литературе описаны случаи, когда пациенту была отменена инсулинотерапия и назначен таблетированный препарат вследствие снижения уровня глюкозы в ходе терапии дазатинибом [13–24].

Механизм влияния дазатиниба на углеводный обмен точно не известен. R. Zdenek и соавт. связывают это с возможным повышением уровня адипонектина, что, в свою очередь, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [13].

Липидный обмен и кардиоваскулярные риски

В ряде недавних наблюдений сообщается о возможности повышения уровня липидов у пациентов, получающих нилотиниб.

В исследовании Enigma 2 в группе больных, принимавших нилотиниб, помимо гипергликемии было отмечено достоверное увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) через 3 мес после начала терапии нилотинибом [13].

Другими авторами в ходе исследования было отмечено повышение уровня ЛПНП у 13 из 31 пациента, которые были переведены на терапию нилотинибом вследствие достижения лишь субоптимального ответа на иматиниб. Терапию, снижающую холестерин, потребовалось назначить 8 пациентам, а у 5 удалось нормализовать липидный профиль с помощью коррекции диеты [25].

Французская группа исследований сообщила о повышении ЛПНП и одновременном снижении триглицеридов в группе из 27 пациентов, получавших нилотиниб в качестве 1-й или 2-й линии лечения [26].

Авторы отмечают достоверное увеличение значений общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Доля пациентов с неоптимальным значением липопротеидов низкой плотности увеличилась с 48,1 до 88,9 % за 12 мес, у 22 % пациентов была инициирована терапия статинами. Общий показатель риска развития сердечно-сосудистых нарушений ухудшился у 11,1 % вследствие повышения риска начала сахарного диабета и окклюзионных поражений сосудов.

О долгосрочном влиянии ИТК на сердечно-сосудистую систему можно судить по результатам крупных рандомизированных исследований. В исследовании ENESTnd при сравнении воздействия нилотиниба и иматиниба, применяемых в 1-й линии терапии ХМЛ, была показана более высокая кумулятивная частота развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших нилотиниб (8 % при дозе 300 мг 2 раза в сутки и 13 % – при дозе 400 мг 2 раза в сутки), по сравнению с пациентами, получавшими иматиниб (2 %). В группе больных, принимавших нилотиниб, чаще встречались ишемические поражения сосудов сердца и головного мозга, а также окклюзии периферических артерий. Окклюзии периферических артерий – редкое нежелательное явление, и среди ИТК характерны исключительно для нилотиниба [19]. Следует отметить, что критерии исключения, принятые в исследовании ENESTnd, позволяли обеспечить категории пациентов, относительно благоприятную с точки зрения наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и эндокринологических заболеваний [6].

Согласно описаниям периферические артериальные окклюзии у пациентов, получающих нилотиниб, могут развиваться достаточно быстро, вероятность их развития аккумулируется со временем. При этом данное нежелательное явление может развиваться не только у пожилых пациентов с факторами риска, но и у более молодых больных без наличия таковых [27–31].

Возможными механизмами развития тромботических осложнений при назначении нилотиниба могут быть его проатерогенное и антиангиогенное действие на эндотелиальные клетки. Проатерогенные эффекты могут приводить к стенозу артерий, а антиангиогенное воздействие блокирует механизмы реканализации и реперфузии. Также может развиваться периферический вазоспазм, что способствует развитию облитерации периферических артерий [32].

В исследовании J. Gilbert и соавт. были подробно изучены различные сердечно-сосудистые осложнения у 183 пациентов, получавших нилотиниб [33]. Всего было зарегистрировано 20 случаев тромботических нежелательных явлений (10 % пациентов) – 9 (5 %) эпизодов инфаркта миокарда, 7 (3 %) – облитерации периферических артерий и 4 (2 %) – цереброваскулярной болезни. Только у 1 пациента, не имеющего сердечно-сосудистых факторов риска, был зарегистриро-

ван тромбоз. В основном пациенты, у которых были обнаружены тромботические явления, были более старшего возраста, имели факторы сердечно-сосудистого риска и получали нилотиниб длительно.

Долгосрочные результаты применения дазатиниба свидетельствуют о более редкой встречаемости сердечно-сосудистых событий в процессе лечения. В ходе длительной терапии дазатинибом сердечно-сосудистые явления были редки (5 % в группе дазатиниба и 2 % – в группе иматиниба) [34]. Характерным для дазатиниба, в отличие от других ИТК, нежелательным явлением была легочная артериальная гипертензия, однако такие случаи, по данным литературы, единичны. По сведениям французских авторов частота данного нежелательного явления может составлять 0,45 % [35]. Подтвердить диагноз возможно только при проведении катетеризации правых отделов сердца. [36–38]. После отмены дазатиниба гемодинамические и клинические параметры восстановились у большинства пациентов [37, 40–42], однако у некоторых сохранялись признаки гемодинамических нарушений в течение нескольких месяцев после отмены препарата. До сих пор не были выявлены специфические факторы риска или предрасполагающие состояния, которые могли бы послужить причиной развития данного состояния у больных ХМЛ.

Интересная работа, представленная на конгрессе Американского общества гематологов (American Society of Hematology) в 2014 г., была проведена группой авторов для оценки влияния дазатиниба на частоту сердечно-сосудистых событий. Так, G. Saglio и соавт. провели сравнительный анализ частоты развития сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов, получающих и не получающих дазатиниб. В результате анализа было выявлено, что у 47 % пациентов, получавших дазатиниб, имелись факторы риска атеросклероза или атеросклероз в анамнезе. При этом сердечно-сосудистые осложнения чаще развивались у пожилых пациентов (> 65 лет), причем большинство сердечно-сосудистых осложнений диагностировали на первом году терапии дазатинибом. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших дазатиниб в данном исследовании, была не выше, чем у не получавших его [43].

В основном анализ частоты встречаемости и степени нежелательных явлений проводится в ходе рандомизированных клинических исследований, ограниченных числом пациентов, сроками наблюдения, а также критериями включения, обозначенными каждым из протоколов. Поэтому особый интерес представляет собой работа J. Cortes и соавт., в которой проанализированы сообщения, касающиеся нежелательных явлений, полученные из базы FDA США (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами). Использованный вариант анализа не позволял определить частоту встречаемости нежелательных явлений, однако прослеживал их связь

с приемом препарата. В основном оценивались нежелательные явления со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем. Выяснилось, что осложнения, вызванные приемом дазатиниба, были представлены плевральным, перикардиальным выпотами и хилотораксом, а применение нилотиниба было ассоциировано с развитием стеноза кардиальных сосудов, бедренных, периферических артерий, а также развитием перемежающейся хромоты [44].

Рекомендации по лечению пациентов с факторами риска метаболических и кардиальных нежелательных явлений

Поскольку было показано, что сердечно-сосудистые нежелательные явления чаще развиваются у пациентов, имеющих факторы риска, перед началом терапии ИТК необходимо оценить их наличие, проведя необходимое обследование. К факторам риска развития атеросклероза относят ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемия [32, 45].

По данным М. Врессиа и соавт., важным диагностическим методом для определения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий при начале терапии ИТК-2 является оценка по шкале SCORE, предложенной European Society of Cardiology (Европейская ассоциация кардиологов), которая позволяет оценить исходные факторы риска (сахарный диабет, ожирение, курение и артериальную гипертензию) [45]. По данным исследователей, ни у одного из пациентов в группе низкого риска не было отмечено сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом, по сравнению с пациентами групп среднего – 10 % и высокого риска – 29 %. Показатели общей выживаемости в этих группах составили 100, 89 и 69 % соответственно [45].

Для оценки возможности развития различных осложнений перед началом приема всех ИТК пациентам рекомендуется пройти скрининг на наличие сердечно-сосудистой патологии. Согласно инструкции к препарату нилотиниб (Тасигна), всем пациентам следует проводить оценку и контроль липидного профиля и концентрации глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения [46]. Следует соблюдать осторожность при применении гиполипидемических средств одновременно с ИТК, поскольку путь метаболических превращений многих гиполипидемических средств происходит при участии фермента CYP3A4 [46–47]. ИТК, в свою очередь, являются конкурентным ингибитором CYP3A4 и потенциально могут повышать концентрацию лекарственных средств, элиминирующихся при участии этих ферментов.

В связи с тем, что в ходе лечения дазатинибом не исключено развитие легочной артериальной гипертензии, при появлении характерных симптомов необходимо исключить другие причины развития дан-

ного состояния. В случае подтверждения легочной артериальной гипертензии у пациента лечение дазатинибом прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

Заключение

Успехи современной терапии ХМЛ ИТК зачастую сопровождаются развитием проблем, встречаемых в процессе применения этих препаратов. Многие из них связаны с побочными эффектами воздействия ИТК и сопутствующей патологией (в частности, сердечно-сосудистой и метаболической) у пациентов, страдающих ХМЛ. Встречаемость и выраженность последней увеличивается в среднем

и пожилом возрасте, в котором диагностируется это заболевание у большинства больных. Благодаря достижениям в терапии ХМЛ увеличивается продолжительность жизни больных, как и средний возраст заболевших.

В связи с этим необходимо тщательно подходить к выбору терапии для каждого пациента, проводя необходимое обследование до начала лечения для выявления и оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, другой патологии, особенно в случаях предполагаемого назначения nilotiniba. В процессе терапии ИТК также необходимо проводить мониторинг состояния пациентов, наиболее тщательно — среди имеющих факторы риска развития или прогрессии сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., Абдулкадыров К.М., Хоросшко Н.Д. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. М., 2011. 53 с. [Vorobiyov A.I., Abdulkadyrov K.M., Khoroshko N.D. Diagnostics and therapy of chronic myeloid leukemia. Moscow, 2011. 53 p. (In Russ.)].
2. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хоросшко Н.Д. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза, Вестник гематологии 2013;9(3). [Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G., Khoroshko N.D. Federal clinical recommendations regarding diagnostics and therapy of chronic myeloid leukemia. Vestnik Gematologii = Hematology Herald 2013;9(3). (In Russ.)].
3. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.М. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. Клиническая онкогематология 2011;4:23–7. [Vinogradova O.Y., Kulikov S.M., Kutsev S.M. et al. Problems of arrangement of therapy of chronic myeloid leukemia in Russia. Klinicheskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2011;4:23–7. (In Russ.)].
4. Le Coutre P, Ottmann O.G., Giles F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008;111(4):1834–9.
5. Mauro M., Cervantes F, Lipton J.H. et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol 2008;26(15S (May 20 Supplement)):1.
6. Saglio G., Kim DW, Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251–9.
7. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260–70.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2015. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf [Last accessed 31 March 2015].
9. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872–84.
10. Radivoyevitch T., Hlatky L., Landaw J., Sachs R.K. Quantitative modeling of chronic myeloid leukemia: insights from radiobiology. Blood. 2012;119(19):4363–71.
11. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. Терапевтический архив 2014;7:27–32. [Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Incidence rate of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the population study in 2009 to 2012. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutical Archive 2014;7:27–32. (In Russ.)].
12. Jabbour E., Makenbaeva D., Lingohr-Smith M., Lin J. Evaluation of comorbidities relevant to tyrosine kinase inhibitor treatment among patients with chronic myelogenous leukemia in the U.S. Managed care setting, december. Blood 2014;6(21):24.
13. Zdenek R., Belohlavkova P., Cetkovsky P. et al. Comparison of glucose and lipid metabolism abnormality during nilotinib, imatinib and dasatinib therapy — results of Enigma 2 study. Blood 2014;124(21):1813.
14. Ito Y., Miyamoto T., Chong Y. et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. Int J Hematol 2013;97(1):135–8.
15. Kim T.D., Rea D., Schwarz M. et al. Peripheral arteryocclusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia 2013;27:1316–21.
16. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. Leuk Res 2008;32(10):1626–8.
17. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2251–9.
18. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011;12(9):841–51.
19. Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26(10):2197–203.
20. Rea D., Gaultier J., Breccia M. et al. Incidence of hyperglycemia by 3 years inpatients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP) treated with nilotinib or imatinib

- in ENESTnd. *Blood* 2012;120: abstract 1686.
21. Agostino N.M., Chinchilli V.M., Lynch C.J. et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):197–202.
 22. Breccia M., Muscaritoli M., Cannella L. et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 2008;32(10):1626–8.
 23. Ono K., Suzushima H., Watanabe Y. et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012;51(19):2763–6.
 24. Cheng H., Straub S.G., Sharp G.W. Inhibitory role of Src family tyrosine kinases on Ca²⁺-dependent insulin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(3):E845–52.
 25. Hiwase D.K., Yeung D.T., Carne L. et al. Hypercholesterolemia in imatinib intolerant/resistant CML-CP patients treated with nilotinib: a retrospective analysis. *Blood* 2013;122:1503.
 26. Rea D., Mirault T., Gaultier J.F. et al. Prospective analysis of plasma cholesterol and triglycerides in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia during treatment with the 2nd generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Blood* 2013;122:4042.
 27. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Schernthaner G.H. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86(7):533–9.
 28. Le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1347–8.
 29. Kim T.D., Rea D., Schwarz M. et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013;27(6):1316–21.
 30. Levato L., Cantaffa R., Kropp M.G. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia: a single institution study. *Eur J Haematol* 2013;90(6):531–2.
 31. Mirault T., Rea D., Azarine A., Messas E. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. *Eur J Haematol* 2015;94(4):363–7.
 32. Valent P., Hadzijusufovic E., Schernthaner G. et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125(6):901–6.
 33. Gilbert J. et al. Incidence of vascular thrombotic events in 183 consecutive patients treated with nilotinib: a single centre experience. *Blood* 2014;124(21).
 34. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) Trial (DASISION, CA180-056). *Blood* 2014;124:abstract 152.
 35. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–37.
 36. Rasheed W., Flaim B., Seymour J.F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33(6):861–4.
 37. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–37.
 38. Sano M., Saotome M., Urushida T. et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia -critical alert-. *Intern Med* 2012;51(17):2337–40.
 39. Mattei D., Feola M., Orzan F. et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(12):967–8.
 40. Hennigs J.K., Keller G., Baumann H.J. et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2011;11:30.
 41. Dumitrescu D., Seck C., ten Freyhaus H. et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 2011;38(1):218–20.
 42. Orlandi E.M., Rocca B., Pazzano A.S. et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2012;36(1):4–6.
 43. Giuseppe S. The observed and expected incidence of cardiovascular ischemic events in dasatinib-treated patients across a clinical trial program. *ASH* 2014. Poster 4534.
 44. Cortes J. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: data from the FDA Adverse Event Reporting System, *Am J Hematol* 2015;90(4):E66–72.
 45. Breccia M., Molica M., Zacheo I. et al. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol* 2015;94(3):393–7.
 46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тасигна. [Instruction for medical application of Tasigna. (In Russ.)].
 47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спрайсел. [Instruction for medical application of Sprycell. (In Russ.)].

Молекулярные основы D-отрицательного фенотипа (обзор литературы и описание случаев)

Л.Л. Головкина, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Б.Б. Хасигова, Г.В. Атрощенко,
М.Н. Васильева, Р.С. Каландаров, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

В обзоре приводятся молекулярные основы формирования D-отрицательного фенотипа у людей. Описаны причины появления истинного и ложного D-отрицательных фенотипов. Основа истинного D-отрицательного фенотипа — изменения в геноме, следствием которых становятся либо полное отсутствие экспрессии белковой молекулы антигена RhD на поверхности эритроцитов, либо экспрессия неполноценного антигена RhD, не выявляемого серологическими методами исследования. Причина ложного D-отрицательного фенотипа — недостаточная чувствительность рутинных серологических методов исследования. Описаны случаи истинного и ложного D-отрицательных фенотипов, выявленные при обследовании россиян. Нам удалось выявить 1 случай истинного (RHD ψ) и 5 случаев ложного D-отрицательного фенотипа (RHDweak тип 2 — 2 случая, RHDweak тип 15 — 1 случай и RHDweak тип 20 — 2 случая).

Ключевые слова: ген, генотип, фенотип, система Резус, резусный комплекс, аллоиммунизация, истинный D-отрицательный фенотип, ложный D-отрицательный фенотип, аллели, мутации, антигены эритроцитов

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-64-69

Molecular basis of D-negative phenotype (literature review and case reports)

L.L. Golovkina, A.G. Stremouchova, T.D. Pushkina, B.B. Khasigova, G.V. Atroshchenko,
M.N. Vasilyeva, R.S. Kalandarov, E.N. Parovichnikova

Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

The molecular basis of the D-negative phenotype formation in humans is presented in this article. Causes of true and false D-negative phenotype appearance are described. The basis of true D-negative phenotype are changes in the genome, that lead to complete lack of RhD antigen expression on the red blood cells surface, or defective expression of RhD antigen, not detectable by serological methods. The reason for the false D-negative phenotype is the insufficient sensitivity of routine serological methods. Cases of true and false D-negative phenotype identified during the examination of the Russia residents are described. We were able to identify one case of true (RHD ψ) and five cases of false D-negative phenotype (RHD weak type 2 — two cases, RHD weak type 15 — one case and RHD weak type 20 — two cases) by molecular method.

Key words: gene, genotype, phenotype, Rhesus, rhesus complex, alloimmunization, true negative D-phenotype, false negative D-phenotype, alleles, mutations, erythrocyte antigens

Введение

Среди выявленных в настоящее время 33 групповых эритроцитарных систем система резус является самой полиморфной. Она состоит из 59 антигенов и более 200 аллелей. Антигены системы Резус кодируются 2 генами — *RHD* и *RHCE*, расположенными на коротком плече хромосомы 1 (1p34.3-1p36.1) и имеющими 10 экзонов [1]. Эти гены расположены на малом расстоянии друг от друга и навстречу друг другу (*RHCE* (5'→3')-(3'←5') *RHD*), имеют высокую степень гомологии — до 98 %, что может приводить к обменам гомологичными участками — генной конверсии, кроссинговеру, способствующим формированию гибридных генов. Ген *RHD* фланкирован 2 «резусными боксами» — повторяющимися последовательностями в 9000 пар оснований и гомологией в 98,6 % [2]. Гены *RHD* и *RHCE* определяют биосинтез полипептидов Rh с молекулярной массой 30–32 кДа [3], состоящих из 417 аминокис-

лот. Гидрофобные белки пронизывают мембрану эритроцита в 12 местах, образуя 6 петель, состоящих из внеклеточной, внутримембранной и внутриклеточной частей [4] и имеющих внутримембранные N- и C-концевые последовательности. Ген *RHD* кодирует синтез антигена D, ген *RHCE* — антигенов C/c и E/e. Лиц, на эритроцитах которых антиген D присутствует, относят к резус-положительным, а тех, кто не имеет данного антигена, — к резус-отрицательным.

Серологические методы фенотипирования эритроцитов, основанные на агглютинации эритроцитов моноклональными антителами, доступны, экономичны, легко воспроизводимы и быстры в исполнении. Они специфичны и обладают достаточной чувствительностью, пригодны для рутинных скрининговых исследований. Однако только сочетание серологических методов с молекулярными методами исследования позволяет понять истинные механизмы формиро-

вания D-отрицательного фенотипа у людей. В зависимости от причин его появления принято различать истинную и ложную D-негативности. Молекулярную основу истинной D-негативности составляют изменения в геномной организации, а ложная D-негативность обусловлена лимитированием возможностей серологических методов исследования.

Причины появления истинного D-отрицательного фенотипа кроются в возникновении изменений в геноме, следствием которых является либо полное отсутствие экспрессии белковой молекулы антигена RhD на поверхности эритроцитов, либо экспрессия неполноценного антигена RhD, не выявляемого серологическими методами исследования.

Белки Rh, в которые интегрированы антигены системы резус, могут экспрессироваться только при условии присутствия на мембране эритроцитов другого белка – Rh-ассоциированного гликопротеина (RhAG, Rh50), являющегося продуктом гена *RHAG*, расположенного на хромосоме 6 (6p11-p21) [5–7]. Вместе они представляют семейство резусных белков, входящих в большой резусный комплекс, включающий дополнительные гликопротеины CD47, гликофорин В и гликопротеины с антигенами систем LW и Fy [8], белок полосы 3 [9]. Доказано, что белковая молекула протеина RhAG представляет собой обязательный посттранскрипционный фактор, влияющий на экспрессию резусных белков [10]. Для транспортировки Rh-белков к эритроцитарной мембране необходим белок RhAG, хотя сам он может интегрироваться в мембрану эритроцита без резусных протеинов. Однако для оптимальной транспортировки и сборки резусного комплекса необходимы сами резусные белки, играющие роль стабилизатора всего комплекса за счет взаимодействия с некоторыми компонентами скелета мембраны эритроцитов. Для нормального взаимодействия белков RhAG и Rh необходимы как С-, так и N-концевые последовательности белков Rh [8, 11]. Нарушение связей между ними приводит к отсутствию синтеза самих резусных протеинов и формированию резус-дефицитных фенотипов. Примером может служить так называемый фенотип Rh_{null}, при котором на эритроцитах отсутствуют все антигены системы Резус. Существуют 2 генетические причины появления данного фенотипа, касающиеся изменений исключительно в генах *RH* и *RHAG*.

Во-первых, аморфный тип Rh_{null} является следствием делеции гена *RHD* и появления гомозиготности по молчащим аллелям в локусе RH из-за мутаций в гене *RHCE* (делеция 2 нуклеотидов в кодонах 322 и 323 7-го экзона и замена нуклеотидов TCA на C), приводящих к разрыву рамки считывания генетического материала. Синтезированный на основе такого транскрипта потенциальный белок состоял из 398 вместо 417 аминокислот и имел 10 вместо 12 трансмембранных цепей [8]. Другой причиной появления аморфного типа Rh_{null} может быть мутация в интроне

4 – замена T на G на границе с 4-м экзоном, которая активирует 3 скрытых сплайсинговых сайта. Из них 2 генерируют транскрипты, присоединяемые к нуклеотидам 16 и 11 интрона 4, после чего обнаруживаются стоп-кодона в 7-м и 5-м экзонах соответственно. Активация 3-го скрытого сплайсингового сайта инициирует появление транскрипта, который способствует делеции последнего, 6-го нуклеотида в 4-м экзоне и формированию стоп-кодона [12]. С.Н. Huang и соавт. также описали мутации, приводящие к делеции 4-го и 5-го экзонов в гене *RHCE* [12]. Феномен Rh_{null} ассоциирован с отсутствием или снижением экспрессии иных гликопротеинов (RhAG, CD47, LW, гликофорин В), входящих в гетерополимерный резусный комплекс [8].

Во-вторых, регуляторный тип фенотипа Rh_{null} встречается наиболее часто и является следствием гомозиготности по супрессорному мутантному аллелю гена *RHAG*, подавляющему синтез антигенов Rh. Все мутации в гене *RHAG*, приводящие к сдвигу рамки считывания (сплайсинговые [13] или бессмысловые мутации [14]), приводят к незавершенной или поздней конечной трансляции белковой молекулы. Такой же эффект имеют и бессмысловые мутации, приводящие к замене единичных аминокислот в протеине RhAG [15, 16]. Иными словами, любые мутации в гене *RHAG* приводят к синтезу неполноценного протеина, неспособного формировать функционирующий комплекс с белковой молекулой системы Резус. Лица с фенотипом Rh_{null} регуляторного типа передают своему потомству нормально функционирующие гены системы резус, поскольку сами гены *RHD* и *RHCE* не повреждены. Описан случай полной делеции гена *RHAG*, которая привела к формированию Rh_{null}-фенотипа [17].

К регуляторному Rh_{null}-фенотипу относят фенотип Rh_{mod}. Первоначально предполагали, что экспрессия антигена D сильно угнетена вследствие гомозиготности по супрессорному гену X^Q, расположенному на аутосомной хромосоме, не связанной с хромосомой 1 [18]. Позже было установлено, что различные нуклеотидные замены в гене *RHAG* ответственны за повреждение белка RhAG. Описан вариант фенотипа Rh_{mod}, при котором в белковой молекуле имеется единственная замена аминокислоты серина на аспаргин в позиции 79 и отмечается снижение количества молекул на эритроците [6]. Сами гены *RHD* и *RHCE* не повреждены, но на эритроцитарной мембране присутствует малое количество протеинов Rh, выявляемых только в методах адсорбции-элюции, не применяемых в рутинной практике (ложный D-отрицательный фенотип).

Гены *RHD* фланкированы 2 фрагментами ДНК, названными резусными боксами (Rhesus boxes). Высокая степень гомологии ДНК резусных боксов способствует неравновесному кроссинговеру между ними, выпадению целого гена *RHD* и появлению 2 гаплотипов *cde* [2, 19, 20]. Описанный D-отри-

цательный фенотип встречается в основном у представителей белой расы и передается по наследству. Его имеют около 17 % россиян [21], а у представителей негроидной расы делеция целого гена *RHD* встречается в 43 % случаев [22]. Описан эпизод полного выпадения гена *RHD* в процессе химиотерапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), т. е. приобретенный D-отрицательный фенотип [23].

Этот фенотип может формироваться при возникновении функционально неактивных аллелей гена *RHD* вследствие бессмысловых мутаций (например, *RHD* (Q41X), *RHD* (Y330X) [24]), выпадения каких-либо его нуклеотидов (например, *RHD* (488 del 4), он характеризуется выпадением 4 нуклеотидов в 4-м экзоне [25]) или целых экзонов, приводящих к неспособности измененных генов кодировать синтез белка Rh. Делецию экзонов гена *RHD* чаще встречали у лиц с фенотипами D–Ce и D–cE [26], D–CCee [27], D–CCEE [28].

D-отрицательный фенотип может формироваться вследствие замен единичных нуклеотидов в гене *RHD*, которые способствуют появлению стоп-кодона. Примером может служить появление гена *RHCE*ceHAR*, когда в нормальном гене *RHD* происходит единичная замена С на Т в позиции 121 [24], или замена 5-го экзона гена *RHce* эквивалентным экзоном гена *RHD* [29, 30]. Доказано, что антиген R_0^{HAR} является иммуногенным для резус-отрицательных пациентов [30]. Такой генотип иногда обозначают как *RHD*+D- аллели, или D при обозначении берут в скобки, например (D) Ce/Ce.

Для представителей негроидной расы характерно появление генотипа *RHD*+ с D-отрицательными аллелями (D-отрицательный фенотип) вследствие отсутствия активности гена *RHD*, обусловленного в основном 2 молекулярными механизмами:

- появление псевдогена *RHD* (*RHD ψ*) (43–66 %), возникающего вследствие вставки 37 пар оснований на границе интрона 3 и 4-го экзона, приводящей к сдвигу рамки считывания, появлению стоп-кодона в экзоне 6 [22]. Псевдоген *RHD ψ* у лиц белой расы встречается с частотой 1:14748 [31];

- возникновение гибридных генов *RHD-CE-D* (15 %) вследствие генной конверсии между экзонами генов *RHD* и *RHCE*. Такие гибридные гены не способны кодировать синтез антигена D на поверхности мембраны эритроцитов. Они часто ассоциированы с гаплотипом *Cde^S* [2]. У людей европеоидной расы чаще встречаются гибридные гены *RHD-CE* (2-9)-D [32] и *RHD-CE* (4-7) – D [33].

Причиной ложного D-отрицательного фенотипа могут быть варианты антигена D, не распознаваемые серологическими методами, применяемыми в рутинной практике, например типы weak D или DEL. Появление слабых вариантов антигена D обусловлено аминокислотными заменами в трансмембранной или внутриклеточной частях белковой молекулы, воз-

никающими вследствие нуклеотидных замен в гене *RHD* [34]. В настоящее время выявлен 81 тип антигена weak D [35].

Н. Moussa и соавт. [36] описали случаи расхождения между результатами серологических тестов фенотипирования и молекулярных методов исследования, когда не были выявлены такие варианты слабого антигена D, как weak D типы 11, 29, 4.0 и парциальный D тип DBT-1. P. Gowland и соавт. [37], суммируя сведения из 3 банков крови Швейцарии, показали, что только молекулярные методы позволили идентифицировать *RHD* weak типы 11, 31, 38, аллели *RHD*delEx10.5.4 kb* (weak D), *RHD*DVL-2* (weak D), *RHD*IVS3+5G>A* (weak D) и DEL, не выявленные при рутинном серологическом скрининге.

Вариантом антигена D, не распознаваемым моноклональными анти-D-реактивами, но идентифицируемым методами адсорбции-элюции [37], является фенотип DEL (D_{cl}), часто встречающийся у представителей монголоидной расы [38–40]. Молекулярная основа данного варианта гена *RHD* – делеция 1013 пар оснований между интронами 8 и 9, выпадение почти всего экзона 9 и присутствие аллеля 1227A [41, 42]. Эритроциты с антигеном DEL обычно идентифицируют как RhD-отрицательные при использовании серологических методов. Этот антиген иногда нельзя выявить даже методами адсорбции и элюции [43], хотя азиатский его тип имеет все эпитопы RhD-белка [44]. Антиген RhDEL имеет клиническое значение, так как вызывает аллоиммунизацию у RhD-отрицательных реципиентов [45, 46], и доноры с таким антигеном должны быть отнесены к резус-положительным [28].

Имуногематологи все больше сходятся во мнении, что для предупреждения анти-D-аллоиммунизации резус-отрицательных реципиентов необходимо выполнять генотипирование по локусу *RHD* D-отрицательных доноров. Швейцарский иммуногематолог P. Gowland и соавт. показали, что из 26243 D-отрицательных доноров 65 (0,25 %) имели аллели гена *RHD*, и 31 из них были отнесены к D-положительным после проведения исследования на молекулярном уровне [37], 28 из которых имели фенотип RhCee. Иными словами, проведение генотипирования генов *RHD* особенно актуально при определении у доноров фенотипов с изолированными антигенами С и/или Е (без антигена D) ввиду редкой частоты их в популяции.

Цель нашей работы – изучение молекулярных основ D-отрицательного фенотипа у россиян.

Материалы и методы

Мы выполняли фенотипирование эритроцитов по системе Резус в реакции агглютинации на плоскости Цоликлонами IgM-класса со специфичностями анти-D, анти-С, анти-Сw, анти-с, анти-Е, анти-е производства ООО «Гематолог» (Москва) и в гелевых картах с IgM антителами фирмы «BioRad», США. При от-

Фенотипы и генотипы D-отрицательных обследованных лиц

№	Обследуемое лицо	Генотип		Фенотип
		RHD	RHCE	
1	З.	D ψ	cc*ee	ccdee
2	Б.	weak D type 2	cc*Ee	ccdEe
3	А.	weak D type 2	cc*Ee	ccdEe
4	Ч.	weak D type 15	CC*ee	CCdee
5	М.	weak D type 20	Cc*ee	Ccdee
6	Л.	weak D type 20	cc*Ee	ccdEe
7	П.	D–	Cc*ee	Ccdee
8	И.	D–	Cc*ee	Ccdee
9	К.	D–	Cc*ee	Ccdee

рицательном результате с моноклональным антителом анти-D проводили: реакцию солевой агглютинации в 96-луночных планшетах для иммунологических реакций с полными моноклональными антителами анти-D (Эритротест™-Цоликлон анти-D Супер производства ООО «Гематолог» (Москва)) 2 серий, непрямой антиглобулиновый тест с неполными моноклональными антителами анти-D 2 серий (Эритротест™-Цоликлон анти-D производства ООО «Гематолог» (Москва)) в пробирках с последующей детекцией агглютинации на плоскости и в геле, содержащем антиглобулиновую сыворотку («Bio-Rad», США). Для выявления фиксирования неполных анти-D-антител на исследуемых и контрольных эритроцитах (D-положительных и D-отрицательных) после проведенной инкубации применяли в реакции на плоскости антиглобулиновую сыворотку 3 серий производства ООО «Гематолог» (Москва).

Геномную ДНК выделяли с помощью реактивов фирмы «BAG» (Германия) по методике производителя. Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре. Одна оптическая единица (OD) соответствовала концентрации ДНК 50 нг/мкл. Чистота ДНК, определяемая по отношению показателей при 260 и 280 нм (OD 260/280), составляла 1,6–1,8, концентрация конечной ДНК – 50–100 нг/мкл.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполняли с праймерами для выявления генотипов системы резус (RH-Type) и вариантов антигена Dweak (Weak D-Type) производства фирмы «BAG» (Германия). Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий (1 мкг/мл) в TBE-буфере при напряженности электрического поля 10–15 В/см. В лунки геля вносили по 10 мкл амплификационной смеси. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете ($\lambda = 310$ нм) при помощи трансиллюмина-

тора в виде полос ярко-оранжевого цвета. Наличие полос амплификации внутреннего положительного контроля свидетельствовало о корректности проведенной ПЦР.

Результаты

В 2014 г. определение фенотипа эритроцитов системы Резус выполнено у 3205 человек, из них D-отрицательный фенотип выявлен у 481 (15 %). Генотипирование для идентификации причины D-отрицательного фенотипа проведено у 9 человек.

По реакции агглютинации на плоскости с анти-D-моноклональным антителом все исследуемые образцы эритроцитов были идентифицированы как D-отрицательные (таблица). Один образец эритроцитов имел фенотип ccdee (№ 1), 4 образца – Ccdee (№ 5, 7, 8, 9), 3 – ccdEe (№ 2, 3, 6) и 1 – CCdee (№ 4). В реакциях солевой агглютинации, в гелевых картах все исследуемые эритроциты не реагировали с анти-D-реактивом, за исключением эритроцитов пациентки А. (№ 3), которые агглютинировались в разведении анти-D-антитела 1:32 (положительный контроль в среднем 1:4000). В непрямой пробе Кумбса с анти-D-моноклональными антителами IgG эритроциты № 1, 5–9 не агглютинировались антиглобулиновой сывороткой, но она агглютинировала эритроциты пациенток Б. (№ 2) и А. (№ 3) после инкубации с неполными анти-D-антителами. Агглютинация была мелкая и формировалась на 2-й и 3-й минуте соответственно, в то время как контрольные D-положительные эритроциты склеивались в течение 10 с. Эритроциты Ч. (№ 4) после проведения непрямой пробы Кумбса показали положительный результат на 4+ только при использовании гелевых карт с антиглобулиновой сывороткой.

Генотипирование позволило выявить у 7 обследованных лиц присутствие гена RHD: у № 1 – RHD ψ , у № 2, 3 – weak D type 2, у № 4 – RHD weak type 15

и у № 5, 6 – *RHD weak type 20*. Пациенты № 7–9 гена *RHD* не имели. Генотип локуса *RHCE* у всех обследованных лиц соответствовал определенному фенотипу.

Заключение

Представительство антигенных детерминант слабых вариантов D на эритроцитах колеблется довольно значительно. При очень низкой их экспрессии они не выявляются серологическими методами. Нам удалось выявить 1 случай истинного (*RHD ψ*) и 5 случаев ложного D-отрицательного фенотипа (*RHD weak type 2* – 2 случая, *RHD weak type 15* – 1 случай и *RHD weak type 20* – 2 случая). Молекулярная основа выявленных вариантов слабого антигена D: для *RHD weak type 2* характерны нуклеотидные замены 1154G>C [34]; для *RHD weak type 15*–845G>A [34]; для *RHD weak type 20* – 1250T>C [47]. У этих лиц фенотип антигенов системы резус был определен как ccdee, Ccdee, CCdee и ccdEe.

Принято считать, что варианты антигена *RHD weak type 2* и *RHD weak type 20* чаще ассоциированы с фенотипом ccdEe [48]. Нам удалось показать, что эритроциты с *RHD weak type 20* могут иметь фенотип Ccdee. В 5 случаях мы подтвердили ассоциацию вариантов слабого антигена D с присутствием антигенов C или E.

На наш взгляд, важно применять молекулярные методы исследования для установления истинной резус-принадлежности у D-отрицательных лиц, особенно доноров эритроцитов с фенотипами, содержащими

антигены C и/или E. Особенно это важно для доноров крови в целях предупреждения аллоиммунизации резус-отрицательных больных, поскольку иммуногенность вариантов антигена D изучена недостаточно полно. Для больных эта же проблема актуальна в свете возможности переливания эритроцитсодержащих сред от резус-положительных доноров с целью более бережного использования донорских резус-отрицательных эритроцитов. Моноклональные анти-D-антитела должны распознавать наиболее часто встречающиеся варианты антигена D, так же как и антиглобулиновая сыворотка должна выявлять адсорбированные на эритроцитах антитела при постановке непрямой пробы Кумбса. Непрямой антиглобулиновый тест, применяемый для идентификации слабых вариантов антигена D, должен быть дополнен молекулярными методами исследования. Особенно актуально данное предложение для специалистов станций переливания крови Российской Федерации, которые отходят от классических иммуногематологических методов, заменяя их гелевыми технологиями. Как показали наши исследования, в гелевых картах не всегда можно определить слабые варианты антигена D. Некоторые антигены weak D мы выявили только с помощью классической непрямой пробы Кумбса с идентификацией фиксации неполных анти-D антител в гелевых картах с антиглобулином, в то время как агглютинация эритроцитов, нагруженных неполными анти-D-антителами, при использовании обычной антиглобулиновой сыворотки на плоскости отсутствовала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cherif-Zahar B., Mattei M.G., Le van Kim C. et al. Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by *in situ* hybridization. *Hum Genet* 1991;86:398–400.
2. Wagner F.F., Flegel W.A. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. *Blood* 2000;95:3662–8.
3. Agre P., Saboori A.M., Asimos A. et al. Purification and partial characterization of the M, 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen. *J Biol Chem* 1987;262:17497–503.
4. Hermand P., Mouro I., Huet M. et al. Immunochemical characterization of Rhesus proteins with antibodies raised against synthetic peptides. *Blood* 1993;82:669–76.
5. Gahmberg C.G. Molecular characterization of the human red cell Rh0(D) antigen. *EMBO J* 1983;2:223–7.
6. Cherif-Zahar B., Raynal V., Mattei M.G. et al. Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency. *Nat Genet* 1996;12:168–73.
7. Chou S.T., Westhoff C.M. The Rh and RhAG blood group systems. *Immunohematology* 2010;26(4):178–86.
8. Cherif-Zahar B., Matassi G., Raynal V. et al. Molecular defects of the RHCE gene in Rh-deficient individuals of the amorph type. *Blood* 1998;92:639–46.
9. Avent N.D. New insight into the Rh system: structure and function. *ISBT Science Series* 2007;2:35–43.
10. Mouro-Chanteloup I., D'Ambrosio A.M., Gane P. et al. Cell-surface expression of RhD group polypeptide is posttranscriptionally regulated by the RhAG glycoprotein. *Blood* 2002;100:1038–47.
11. Eyers S.A., Ridgwell K., Mawby W.J. et al. Topology and organization of human Rh (rhesus) blood group-related polypeptides. *J Biol Chem* 1994;269:6417–23.
12. Huang C.H., Chen Y., Reid M.E. et al. Rhnull disease: the amorph type results from a novel double mutation in RhCe gene on D-negative background. *Blood* 1988;92:664–71.
13. Cherif-Zahar B., Matassi G., Raynal V. et al. Rh-deficiency of the regulator type caused by splicing mutation in the human RH50 gene. *Blood* 1998;92:2535–40.
14. Hyland C.A., Cherif-Zahar B., Cowley N. et al. A novel single missense mutation identified along the RH50 gene in a composite heterozygous Rh_{null} blood donor of the regulatory type. *Blood* 1998;91:1458–63.
15. Carton J.P. Rh blood group system and molecular basis of Rh-deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12:655–89.
16. Huang C.H., Liu P.Z., Cheng J.G. Molecular genetics of the Rh blood group system. *Semin Hematol* 2000;37:150–65.
17. Gomez-Torreiro E., Eiras-Martinez A., Rodriguez-Calvo M.I. et al. Rh-null phenotype caused by a complete RHAG deletion. *Transfusion* 2015;55:197–8.
18. Cherif-Zahar B., Raynal V., Kim L.V. et al. Structure and expression of the RH locus in the Rh-deficiency syndrome. *Blood* 1993;82(2):656–62.

19. Arce M.A., Thompson E.S., Wagner S. et al. Molecular cloning of RhD cDNA derived from a gene present in RhD-positive, but not RhD-negative individuals. *Blood* 1993;82: 651–5.
20. Carton J.P. Defining the Rh blood group antigen. *Blood Rev* 1999;8:199–212 (abstract).
21. Дашкова Н.Г. Система обеспечения иммунологической безопасности гемотранфузионной терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Dashkova N.G. System providing immunological safety of blood transfusion. Dissert. D. Sci. M., 2006 (In Russ)].
22. Singleton B.K., Green C.A., Avent N.D. The presence of an RHD pseudogene containing 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the RhD negative blood group phenotype. *Blood* 2000;95:12–8.
23. Murdock A., Assip D., Hur-Rove K. et al. RHD deletion in a patient with chronic myeloid leukemia. *Immunohematology* 2008;24(4):160–4.
24. Avent N.D., Martin P.G., Armstrong-Fisher S.S. et al. Evidence of genetic diversity underlying RhD, weak D (Du), and partial D phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the RHD gene. *Blood* 1997;89: 2568–77.
25. Andrews K.T., Wolter L.C., Saul A. et al. The RhD trait in a white patient with the RhCce phenotype attributed to a four-nucleotide deletion in the RHD gene. *Blood* 1998;92:1839–40.
26. Okuda H., Kawano M., Iwamoto S. et al. The RHD gene is highly detectable in RhD-negative Japanese donors. *J Clin Invest* 1997;100:373–9.
27. Hyland C.A., Wolter L.C., Saul A. Three unrelated RhD gene polymorphisms identified among blood donors with Rhesus CCee (r'r') phenotypes. *Blood* 1994;84:321.
28. Londero D., Florino M., Miotti et al. Molecular RH blood group typing of serologically D-/CE+ donors: the use of a polymerase chain reaction—sequence-specific primer test kit with pooled samples. *Immunohematology* 2011;27(1):25–8.
29. Beckers E.A.M., Faas B.H.W., von dem Borne A.E.G.K. et al. The R0Har Rh:33 phenotype results from substitution of exon 5 of the RHCE gene by the corresponding exon of the RHD gene. *Br J Hematol* 1996;92:751–7.
30. Beckers E.A.M., Porcelijn L., Ligthart P. et al. The R0Har antigenic complex is associated with a limited number of D epitopes and alloanti-D production: a study of three unrelated persons and their families. *Transfusion* 1996;36:104–8.
31. Wagner F.F., Frohmajer A., Flegel W.A. et al. RHD positive haplotypes in D-negative Europeans. *BMC Genet* 2001;10: 471–86.
32. Huang C.H. Alteration of RH gene structure and expression in human dCCee and DCW- red blood cells: phenotypic homozygosity versus genotypic heterozygosity. *Blood* 1996;8:2326.
33. Faas B.H.W., Beckers E.A.M., Simsek S. et al. Involvement of Ser103 of the Rh polypeptides in G epitope formation. *Transfusion* 1996;36:506.
34. Wagner F.F., Gassner C., Muller T.H. et al. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood* 1999;93(1):385–93.
35. http://uni-ulm.de/~fwagner/RH/RB2/P_RHDweakDtype.htm.
36. Moussa H., Tsochandaridis M., Chakroun T. et al. Molecular background of D-negative phenotype in the Tunisian population. *Transfus Med* 2012;22:192–8.
37. Gowland P., Gassner C., Hustinx H. et al. Molecular RHD screening of RhD negative donors can replace standard serological testing for RhD negative donors. *Transfus Apher Sci* 2014;50:163–8.
38. Okubo Y., Yamaduchi H., Tomita T. et al. A D variant, Del? *Transfusion* 1984;24:542.
39. Fukumori Y., Hori Y., Ohnoki S. et al. Further analysis of Del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene-specific primers. *Transfus Med* 1997;7(3):227–31.
40. Daniels G. Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 2013;161:461–70.
41. Chang J.G., Wang J.C., Yang T.Y. et al. Human Rh-del is caused by a deletion of 1,013 bp between introns 8 and 9 including exon 9 of RHD gene. *Blood* 1998;92:2602–4.
42. Chen J.C., Lin T.M., Chen Y.L. et al. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD(el) individuals. *Am J Clin Pathol* 2004;122(2):193–8.
43. Shao C.P., Maas J.H., Su Y.Q. et al. Molecular background of Rh D-positive, D-negative, D(el) and weak D phenotypes in Chinese. *Vox Sang* 2002;83:156–61.
44. Gu J., Wang D.X., Shao C.P. et al. Molecular basis of DEL phenotype in the Chinese population. *BMC Med Genet* 2014;15:54.
45. Wagner T., Kormoczi G.F., Buchta C. et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45:520–6.
46. Yasuda H., Ohto H., Ishikawa Y. Secondary anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45:1581–4.
47. Witter B. <http://vts.uni-ulm.de/doc.asp?id=765>.
48. Van Kim C.L., Colin Y., Carton J.P. Rh proteins: Key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Rev* 2006;20:93–110.

Случай выявления антигена weak D type 4.2 (категория DAR) системы Резус

Л.Л. Головкина, А.Г. Стремоухова, Т.Д. Пушкина, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

Серологические методы идентификации резус-принадлежности человека не могут выявить варианты антигена D. В статье описаны серологические характеристики антигена системы Резус weak D type 4.2 (категория DAR).

Ключевые слова: система Резус, варианты антигена D, weak D, D-парциальный, генотип, фенотип, типы weak D, weak D type 4.2, кластеры антигена weak D, категория DAR, генотипирование

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-70-72

Case of rhesus antigen weak D type 4.2. (DAR category) detection

L.L. Golovkina, A.G. Stremouchova, T.D. Pushkina, E.N. Parovichnikova

Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

Serological methods of Rhesus antigens identification in humans cannot identify D-antigen variants. In this article the serological characteristics of Rhesus antigen D weak type 4.2. (Category DAR) are described.

Key words: rhesus, D-antigen variants, weak D, D partial, genotype, phenotype, weak D types, weak D type 4.2, weak D-antigen clusters, DAR category, genotyping

Введение

Антиген D (RhD) — один из основных антигенов эритроцитов человека, входит в систему Резус, насчитывающую в настоящее время 59 антигенов. Антигены системы Резус кодируются 2 генами: *RHD* и *RHCE*, расположенными на коротком плече хромосомы 1 (1p34.3-1p36.1), они определяют биосинтез полипептида, состоящего из 417 аминокислот. Гидрофобные белки пронизывают мембрану эритроцита в 12 местах, образуя 6 петель, состоящих из внеклеточной, внутримембранной и внутриклеточной частей и имеющих внутримембранные N- и C-концевые последовательности.

Классический антиген D состоит из 36 составных частей (эпитопов) [1]. Среди множества его вариантов принято выделять 3 основных: слабый антиген D — D weak (его количество на эритроците снижено), парциальный, у которого отсутствует какой-либо из эпитопов (лица с таким антигеном D могут вырабатывать антитела к отсутствующим у них эпитопам), и DEL [2]. Эритроциты с антигеном DEL обычно идентифицируют как RhD-отрицательные при использовании серологических методов.

Первым сообщил о существовании варианта антигена D, обозначенного как D^u, F. Stratton в 1946 г. [3]. Термином D^u обозначали антиген D на тех эритроцитах, которые не агглютинировались полными IgM анти-D-антителами, но показывали положительный результат с IgG-антителами в непрямом

антиглобулиновом тесте. Чистых анти-D^u-антител не выделено: все резус-отрицательные больные вырабатывали антитела со специфичностью анти-D после переливания D^u-положительных эритроцитов, что указывало исключительно на количественные различия между антигенами D и D^u. Поэтому в 1992 г. антиген D^u переименовали в антиген weak D [4]. В настоящее время описано более 80 вариантов этого антигена, появление которых обусловлено мутациями в гене *RHD*, приводящими к аминокислотным заменам, в основном в трансмембранной и внутриклеточной частях белковой молекулы антигена RhD [5]. Количество антигена D на 1 эритроците у лиц с weak D варьирует от 60 до 3800, в то время как у пациентов с «нормальным» D — 13 000–24 000 [6]. Позднее A.S. Wiener и L.J. Unger [7], P. Tippett и R. Sanger [8] выявили больных с нормальным или ослабленным антигенами D, способными вырабатывать анти-D-антитела. Исследователи пришли к заключению о существовании парциального варианта антигена D, имеющего качественные отличия от «нормального» D.

Филогенез гена *RHD* человека доказывает существование 4 главных кластеров, которые выделяют по аллелям, отличающимся от обычных аллелей гена *RHD* и включающим варианты антигена D с дополнительными аминокислотными заменами: DIV, DAU, слабый weak D type 4 и Евразийский [9–11]. Кластеры weak D type 4, DIV^a и DAU ассоциированы с гаплоти-

пом сDe и встречаются преимущественно у представителей негроидной расы, в то время как гаплотипы Cde и сDE ассоциированы с Евразийским кластером [12] и представлены у людей европеоидной расы.

DAR1 (DAR, weak D type 4.2) принадлежит к кластеру антигена weak D type 4. Варианты антигена RhD DAR и weak D type 4.2 были выявлены у людей с анти-D-антителами. Эти 2 варианта антигена имеют одни и те же 3 замены нуклеотидов в гене *RHD* и 3 аминокислотные замены (602C>G (T201R), 667T>G (F223V), 1025T>C (I342T)), но отличаются только по одной единичной синонимичной мутации гена (957G>A (V319V)), не влияющей на фенотип RhD [6, 13]. Следовательно, антигены weak D type 4 и DAR являются вариантами антигена D с идентичным фенотипом и почти идентичным генотипом, хотя 1-й относят к слабому варианту антигена D, а 2-й – к парциальному антигену D.

В повседневной практике иммуногематологов антиген weak D можно определить серологическими методами по отсутствию или формированию мелкой агглютинации исследуемых эритроцитов с анти-D-реагентами на плоскости и по положительному результату непрямой пробы Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест), в которой агглютинация исследуемых эритроцитов формируется с временным отставанием по сравнению с положительным контролем. В реакции солевой агглютинации исследуемые эритроциты реагируют с анти-D-реагентом в более низком титре по сравнению с положительным контролем (стандартные D-положительные эритроциты). Но серологические методы не позволяют определить тип антигена weak D. Это можно сделать только с помощью молекулярных исследований. В научно-клинической лаборатории трансфузиологической иммуногематологии Гематологического научного центра (ГНЦ) начата такая работа в рамках научно-исследовательской тематики. Ранее мы уже описали случаи выявления антигена weak D type 15 [14] и редкого аллеля A^{el} системы ABO [15]. В данной статье мы приводим серологические характеристики антигена weak D type 4.2, входящего в категорию антигенов DAR.

В нашу лабораторию обратилась женщина К. для уточнения резус-принадлежности. По данным разных лабораторий г. Москвы у нее выявляли то положительный, то отрицательный резус-фактор.

Материалы и методы

Мы исследовали стандартные резус-положительные и резус-отрицательные эритроциты, эритроциты и ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Групповую принадлежность выявляли по системам ABO и Резус в реакции агглютинации на плоскости цоликлонами соответствующей специфичности IgM-класса. Антиген D определяли в реакции солевой агглютинации в планшетах с полными моноклональными анти-D-антителами (ЭритрогестTM-Цоликлон

анти-D Супер) 2 серий, непрямой антиглобулиновый тест (непрямая проба Кумбса) с неполными моноклональными антителами анти-D 2 серий (ЭритрогестTM-Цоликлон анти-D) проводили в пробирках и в геле (фирма «Bio-Rad», США). Антиглобулиновую сыроворотку 3 серий применяли для выявления фиксирования неполных анти-D-антител после проведенной инкубации на исследуемых и контрольных эритроцитах. Все реактивы произведены фирмой ООО «Гематолог» (Москва).

Геномную ДНК выделяли с помощью реактивов фирмы «BAG» (Германия) по методике производителя. Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре. Одна оптическая единица (OD) соответствовала концентрации ДНК 50 нг/мкл. Чистота ДНК, определяемая по отношению показателей при 260 и 280 нм (OD 260/280), составляла 1,6–1,8, концентрация конечной ДНК – 50–100 нг/мкл.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяли с праймерами для выявления вариантов антигена D: weak D (Weak D-Type) и парциального D (Partial D-Type), также RH-Type производства фирмы «BAG» (Германия) по программе производителя. Детекцию полученных результатов осуществляли посредством электрофореза продуктов амплификации в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий (1 мкг/мл) в Трис-боратном электродном (ТВЕ) буфере при напряженности электрического поля 10–15 В/см. В лунки геля вносили по 10 мкл амплификационной смеси. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете ($\lambda = 310$ нм) при помощи трансиллюминатора в виде полос ярко-оранжевого цвета. Наличие полос амплификации внутреннего положительного контроля свидетельствовало о корректности проведенной ПЦР.

Результаты

Определение групповой принадлежности по системам ABO и Резус на плоскости показало наличие группы крови В (III) с фенотипом системы Резус ссD^{weak}ee. С Цоликлоном анти-D супер на плоскости мелкие агглютинаты исследуемых эритроцитов появлялись после 2-й минуты. В реакции солевой агглютинации в круглодонных планшетах с тем же реактивом эритроциты склеивались в разведении антител 1:32. Контрольные резус-положительные эритроциты реагировали в разведении антител 1:2000. В гелевых колонках с полными анти-D-антителами результат оценивали на 2+. В непрямом антиглобулиновом тесте в пробирках при использовании цоликлона с анти-D-антителами IgG-класса исследуемых эритроцитов агглютинация появлялась на 2-й минуте, в то время как агглютинация с резус-положительными стандартными эритроцитами – на 10-й секунде. В непрямом антиглобулиновом тесте, выполненном в гелевых картах с тем же Цоликлоном анти-D, идентифицирован положительный результат на 4+ (табл.).

Результаты серологических реакций с полными и неполными анти-D-антителами (время появления агглютинации, разведение реагентов, сила реакции)

Эритроциты	Методы исследования				
	Полные анти-D-антитела			Неполные анти-D-антитела	
	Плоскость	Солевая агглютинация	Гелевый	Непрямая проба Кумбса в пробирках	Непрямая проба Кумбса в колонках с гелем
Пациентка К.	2-я минута	1:32	2+	2-я минута	4+
D+	10-я секунда	1:2000	4+	10-я секунда	4+
D-	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный

Генотипирование с праймерами набора Weak D-Type позволило выявить ген *weak D type 4.2 (DAR)*, Partial D-Type – *DAR (weak D type 4.2)*, D-Type – *cc ee*. Таким образом, генотип системы Резус К. идентифицирован как *cc weak D type 4.2 (DAR) ee*.

Заключение

Современные молекулярные методы исследования позволяют идентифицировать редкие аллели ге-

нов *RHD*, продукты которых определяют серологическими методами как слабый вариант антигена D. Описанный антиген можно отнести и к слабому, и к парциальному вариантам антигена D, поэтому потенциальным реципиентам с данным вариантом антигена показано переливание эритроцитов от резус-отрицательных доноров. Доноров с подобным антигеном следует относить к резус-положительным лицам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott M. Section 1A. Rh serology. Coordinators report. *Transfus Clin Biol* 2002;9:23–9.
2. Daniels G. Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 2013;161:461–70.
3. Stratton F. A new Rh allomorph. *Nature* 1946;158:25–6.
4. Agre P.C., Davies D.M., Issitt P.D. et al. A proposal to standardize terminology for weak D antigen. *Transfusion* 1992;32:86–7.
5. Wagner F.F., Gassner C., Muller T.H. et al. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood* 1999;93:385–93.
6. Wagner F.F., Frohmajer A., Ladewig B. et al. Weak D alleles express distinct phenotypes. *Blood* 2000;95:2699–708.
7. Wiener A.S., Unger L.J. Further observations on the blood factors RhA, RhB, RhC and RhD. *Transfusion* 1962;2:230–3.
8. Tippett P., Sanger R. Further observations of subdivisions of the Rh antigen D. *Arztl Lab* 1977;23:476–80.
9. Flegel W.A., Wagner F.F. Molecular genetics of RH. *Vox Sang* 2000;78:109–15.
10. Flegel W.A., von Zabern I., Doescher A. et al. D variants at the RhD vestibule in the weak D type 4 and Eurasian D clusters. *Transfusion* 2009;49:1059–69.
11. Wagner F.F., Ladewig B., Angert K.S. et al. The DAU allele cluster of the RHD gene. *Blood* 2002;100:306–11.
12. Wagner T., Kormoczi G.F., Buchta C. et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion* 2005;45:520–6.
13. Hemker M.B., Ligthart P.C., Berger L. et al. DAR, a new RhD variant involving exons 4, 5, and 7, often in linkage with ceAR, a new Rhce variant frequently found in African blacks. *Blood* 1999;94:4337–42.
14. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др. Случай выявления антигена системы Резус Dweak 15-го типа. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(4):23–4. [Golovkina L.L., Stremouchova A.G., Pushkina T.D. et al. The case of Dweak 15-type Rhesus antigen detection. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(4):23–24 (In Russ.)].
15. Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Пушкина Т.Д. Выявление редкого аллеля антигена А системы АВО Ael у женщины из Дагестана. *Интер-медикал* 2015;1(7):25–8. [Golovkina L.L., Stremouchova A.G., Pushkina T.D. Identification of the rare Ael antigen A allele in Dagestan woman. *Inter-medikal = Inter-Medical* 2015;1(7):25–8 (In Russ.)].

Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза

Е.Н. Липец^{1,2}, Ф.И. Атауллаханов¹⁻⁴, М.А. Пантелеев¹⁻⁴

¹ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН;

Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4;

³ ООО «Гемакор»; Россия, 125319, Москва, 4-я ул. 8 Марта, 3;

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1

Контакты: Михаил Александрович Пантелеев taranteliev@yandex.ru

Часть I. Патопфизиология гиперкоагуляции и тромбоза

Тромбоз является смертельно опасным нарушением системы гемостаза, возникающим при различных патологиях и состояниях, начиная от беременности и состояния после операции до онкологии, сепсиса и инфаркта. Несмотря на доступность разнообразных антикоагулянтов и большой накопленный клинический опыт, подтверждающий их эффективность, тромбоз остается одной из главных причин смертности и заболеваемости в современном мире. Во многом это объясняется тем, что традиционные лабораторные тесты свертывания крови недостаточно чувствительны к гиперкоагуляции и их сложно использовать для оценки риска тромбоза. Специфические молекулярные маркеры, определяющие процесс свертывания (D-димеры, фибриноген, тромбин-антитромбиновый комплекс), более эффективны, однако также обладают большим количеством недостатков. Возможным решением является использование интегральных тестов, которые *in vitro* имитируют большинство физиологических процессов, протекающих в организме в процессе остановки кровотечения. В I части данной работы обсуждаются биохимические процессы, вызывающие риск тромбоза.

Ключевые слова: интегральные тесты гемостаза, гиперкоагуляция, тромбоз, D-димеры, фибриноген, антитромбиновый комплекс

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91

Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment

E.N. Lipets^{1,2}, F.I. Ataullakhanov¹⁻⁴, M.A. Panteleev¹⁻⁴

¹ Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

² Theoretical Problems Center of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences; 4 Kosygina St., Moscow, 119991, Russia;

³ HemaCore Company; 3, 4th 8 Marta St., Moscow, 125319, Russia;

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory St., Moscow, 119991, Russia

Part I. The pathophysiology of thrombosis and hypercoagulation

Thrombosis is a fatal hemostatic disorders occurring in various conditions ranging from pregnancy and surgery to cancer, sepsis and heart attack. Despite the availability of different anticoagulants and accumulated clinical experience, proving their effectiveness, thrombosis remains a major cause of morbidity and mortality. This is largely due to the fact that conventional laboratory coagulation tests are not sufficiently sensitive to the hypercoagulable state, and they are difficult to use for assessing the risk of thrombosis. Specific molecular markers (D-dimers, fibrinogen, thrombin-antithrombin complex) are more effective, but also have a large number of disadvantages. A possible solution is the use of integrated test, which simulate *in vitro* the majority of the physiological coagulation processes. In the first part of this paper the biochemical processes that cause the risk of thrombosis were discussed.

Key words: integral coagulation tests, hypercoagulation, thrombosis, D-dimers, fibrinogen, antithrombin complex

Введение

Тромботические осложнения сопровождают или являются причиной широкого круга патологических и физиологических состояний: атеросклероз, инфаркт, инсульт, беременность, сепсис, состояние после травмы, хирургической операции и т. д. В настоящее время

для их лечения и профилактики разработали множество разнообразных антитромботических препаратов [1], среди которых есть прямые и непрямые ингибиторы факторов свертывания, антагонисты активации тромбоцитов, рецепторов адгезии, сигнальных молекул тромбоцитов.

Однако остаются нерешенными вопросы лабораторной идентификации пациентов с риском тромбоза и проблемы индивидуального подбора и коррекции доз антитромботических препаратов у конкретного пациента. Всегда существует риск развития кровотечения (1–3 % при применении антитромботических препаратов в рекомендуемых дозах), а мозговые кровоизлияния могут привести к не менее фатальным последствиям, чем тромбоз. Традиционные коагуляционные тесты нечувствительны и неприменимы для оценки риска тромбоза. Возможным решением является использование интегральных тестов [2–4], которые *in vitro* имитируют большинство физиологических процессов остановки кровотечения.

Чтобы лучше понять проблему оценки риска тромбоза и прогнозирования его развития с использованием диагностических тестов *in vitro*, необходимо обсудить биохимические процессы, лежащие в основе формирования тромба.

Венозный тромбоз

Подробный разбор современных представлений о патогенезе венозных тромбозов можно найти в основополагающих работах последних лет [5, 6]. Однако основные его принципы были сформулированы еще Р. Вирховым в 1859 г., описавшим природу тромбоза в знаменитой триаде – теории возникновения тромбозов: травма внутренней стенки вен; снижение скорости тока венозной крови; повышение свертываемости крови [7]. Хорошо известно, что венозные тромбы образуются в основном за счет полимеризации фибрина (так называемые красные тромбы, богатые фибрином, в котором застревают эритроциты), а адгезия тромбоцитов играет незначительную роль или вообще не имеет значения. Прикрепление венозного тромба к стенке сосуда также происходит за счет фибрина [8], при этом в большинстве случаев стенка сосуда остается неповрежденной [9]. Наиболее вероятный механизм, запускающий тромбоз, – активация клеток сосудистого эндотелия. При застое кровотока, воспалении и/или гипоксии эндотелиальные клетки секретируют тельца Вайбеля–Палладе, в которых содержится фактор Виллебранда (VWF) и Р-селектин. К ним могут прикрепляться тромбоциты, моноциты, нейтрофилы [10], а также микровезикулы (МВ), образованные перечисленными клетками. Под действием гипоксии, цитокинов и липополисахаридов моноциты экспрессируют тканевой фактор (ТФ) [11], непосредственно активирующий свертывание. Дополнительным источником ТФ могут быть МВ, образованные моноцитами, раковыми клетками [12] и, возможно, нейтрофилами [10]. Существенную роль может играть контактная активация нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps, NETs) внеклеточного хроматина на гистонах [10]; возможно, определенный вклад вносят тромбоцитарные и эндотелиальные МВ [13]. В за-

висимости от баланса между прокоагулянтными факторами, их ингибиторами и системой фибринолиза активация эндотелия может приводить к формированию тромба.

Артериальный тромбоз

Артериальные тромбозы возникают в основном при разрушении атеросклеротической бляшки. При этом на поверхность выходят коллаген, VWF и ТФ. Из-за высокой скорости кровотока в артериях основной механизм артериального тромбоза – агрегация тромбоцитов (поток крови размывает факторы свертывания, но зато ускоряет доставку тромбоцитов к месту повреждения), а образование фибрина – вторичный фактор, стабилизирующий тромб [14, 15]. Это подтверждается преобладанием тромбоцитов в таком тромбе (так называемом белом тромбе) и эффективностью препаратов, угнетающих адгезию тромбоцитов [16]. Риск артериального тромбоза повышен при нарушении адгезии и агрегации тромбоцитов вследствие повышения концентрации VWF, снижения металлопротеиназы, которая расщепляет VWF на мелкие, менее прокоагулянтные фрагменты (фермент AD-AMTS13) [17], а также при усиленной агрегации тромбоцитов *in vitro* в ответ на активацию низкими концентрациями аденозиндифосфата и/или адреналина (синдром липких тромбоцитов) [18].

Однако даже в плазме пациентов, страдающих артериальным тромбозом, есть индикаторы гиперактивности плазменного свертывания: циркулирующие факторы XIa и ТФ выявляются у пациентов после ишемических цереброваскулярных событий [19], а также у больных со стабильной стенокардией [20], систолической дисфункцией на фоне ишемической кардиомиопатии [21]. В некоторых экспериментальных моделях артериального тромбоза у животных в тромбах были обнаружены моноцитарные и эндотелиальные МВ [12]. Даже терапия 2 препаратами, угнетающими агрегацию тромбоцитов при остром коронарном синдроме, не способна предотвратить 10 % риска рецидива в течение следующего года, тогда как добавление ривароксабана достоверно снижает этот риск [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что в формировании артериального тромбоза нельзя не учитывать значения свертывания крови.

Микрососудистый тромбоз

Первоначально патогенез тромбоза в основном изучали на крупных сосудах. Однако в последнее время больше внимания стало уделяться окклюзии микроциркуляторного русла [23]. Вероятно, в значительной степени это произошло благодаря развитию видеомикроскопических экспериментальных моделей тромбоза на этом уровне [24]. Развитие микротромбоза, как правило, связано с высвобождением ТФ различными клетками, разрушением ингибитора пути ТФ (TFPI) эластазой нейтрофилов и активацией фактора

Причины гиперкоагуляции при различных состояниях

Заболевание или состояние	Активирующий материал	Повышенный уровень прокоагулянтных факторов свертывания	Сниженный уровень ингибиторов свертывания	Нарушения фибринолиза	Другие гемостатические нарушения	Тип тромбоза
Рак	TF, NETs, MB	—	—	—	Раковый прокоагулянт, адгезионные молекулы	Венозная тромбоз-эмболия
Беременность	TF, MB	Fg, VII, VIII, X	Свободный PS	PAI-1, PAI-2	Тромбоцитопения, активация тромбоцитов, VWF	Венозная тромбоз-эмболия, артериальный тромбоз
Прием оральных контрацептивов	—	Fg, II, VII, VIII, X	AT-III, PS, TFPI	tPA, PAI-1	—	Венозный тромбоз
Диабет	TF, тромбоцитарные, моноцитарные, эндотелиальные MB	Fg, II, V, VII, VIII, X	AT-III, PC, эндотелиальный TM	PAI-1, tPA	Увеличена адгезия, агрегация тромбоцитов, активация лейкоцитов, VWF↑	Артериальный тромбоз, венозная тромбоз-эмболия
ДВС	TF, MB	—	AT-III, PC, PS, TFPI	PAI-1	Активация тромбоцитов и лейкоцитов эндотоксинами	Микрососудистый тромбоз

XII NETs [25]. Микрососудистый тромбоз наблюдается при многих заболеваниях (сепсис [26], онкологические заболевания [27], инфаркт [28], тромбоцитопеническая пурпура [29]) и является основным механизмом развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [30]. Среди всех типов тромбозов тромбоз микроциркуляторного русла больше всего сопряжен с общим повышением коагуляционного потенциала плазмы, гиперкоагуляцией [31].

Гиперкоагуляционное состояние при конкретных патологиях

Как правило, под термином «гиперкоагуляция» понимают повышенную склонность крови к свертыванию, возникающую под действием различных молекулярных механизмов, перечисленных ниже. Этот термин является наиболее общим и нейтральным. В российской медицинской литературе есть клиническое понятие гиперкоагуляционного синдрома: по определению академика А.И. Воробьева, это «состояние организма, характеризующееся повышенной готовностью крови к свертыванию, но до появления тромбозов не имеющее характерной клинической картины». В международной печати употребляется близкое понятие неявного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), или скрытого ДВС (non-overt DIC): состояние напряженного гемостаза, до поры компенсируемого антисвертывающими процессами и не проявляющегося клинически.

Гиперкоагуляция при онкологических заболеваниях, как правило, ассоциируется с экспрессией TF, ра-

кового прокоагулянта и адгезионных молекул. В случае колоректального рака повышение экспрессии TF вызывается K-RAS-онкогеном и инактивацией гена супрессии опухоли p53 [32]. Часть циркулирующего TF находится на MB [33, 34], которые также ускоряют свертывание за счет содержащегося на их поверхности фосфатидилсерина. Раковый прокоагулянт представляет собой цистеиновую протеазу, активирующую фактор X [35]. Однако не показано, что его наличие создает риск возникновения тромбоза. В модели на мышцах M. Demers и D. Wagner показали, что NETs вносят существенный вклад в гиперкоагуляцию при онкологии [36]. Адгезионные молекулы, осуществляющие прямое взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием, тромбоцитами и лейкоцитами, могут вызвать формирование тромбоцитарных микро-тромбов [37].

При нормальной беременности повышается уровень фибриногена (Fg), факторов VII, VIII, X и VWF. Вследствие повышения уровня связывающего протеин S компонента комплемента C4b снижается уровень свободного протеина S. Уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) увеличивается в 5 раз [38]. В течение III триместра в плаценте активно синтезируется PAI-2 и его концентрация резко увеличивается [39]. Для некоторых осложнений беременности были зафиксированы повышенные концентрации эндотелиальных MB и MB, несущих TF [40, 41].

Гормональные контрацептивы вызывают увеличение концентрации фибриногена, протромбина (фактора II), факторов VII, VIII, X и уменьшение ингибиторов свертывания, таких как антитромбин (AT-III),

протеин S, TFPI. Стимулируется также фибринолиз: активность тканевого активатора плазминогена (tPA) увеличена, а PAI-1 – уменьшена [42].

Диабет ведет к увеличению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также к зависящей от тромбоцитов продукции тромбина. Изменения в активационном потенциале тромбоцитов происходят на стадии мегакариоцитов. Лейкоциты также активированы и экспонируют аминокислоты и TF, экспрессируют адгезионные молекулы, ведущие к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и взаимодействию лейкоцитов с эндотелием. Наблюдается дисфункция эндотелия. Концентрации VWF, фактора VII и Fg повышены, AT-III, протеина С (РС), эндотелиально-го тромбомодулина (ТМ) понижены. Тромбоциты, моноциты, эндотелий образуют МВ. Уровень PAI-1 и tPA снижен [43].

Заключение

Таким образом, существует несколько непосредственных причин высокого риска системного тромбоза. Во-первых, в крови могут присутствовать непо-

средственные активаторы свертывания – МВ, активирующие свертывание по контактному пути [44], TF, циркулирующий на клетках или МВ (при раке или диабете), фактор XIa (ишемические цереброваскулярные события, стабильная стенокардия), раковый прокоагулянт, бактерии. Другая категория включает механизмы, не активирующие свертывание сами, но ускоряющие рост сгустка, сдвигая баланс свертывания: увеличение концентрации, активности или времени жизни прокоагулянтных факторов (врожденные нарушения, беременность, оральные контрацептивы, такие мутации, как протромбин G20 210A [45], фактор V Лейдена [46, 47], уменьшенная концентрация или активность противосвертывающих молекул (наследственный или приобретенный дефицит AT-III, PS, PC [48, 49]), сниженный фибринолиз, ADAMTS13, повышение VWF [17]. Данные для нескольких протромботических состояний представлены в таблице, в которой сделана попытка соотнести механизмы прокоагулянтных изменений, патологии, вызывающие их, и тип вызываемого ими тромбоза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Sinauridze E.I., Pantelev M.A., Ataullakhanov F.I. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:482–93.
- Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014;21:395–403.
- Dargaud Y., Sorensen B., Shima M. et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia* 2012;18(4):81–8.
- van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012;129:681–7.
- Lopez J.A., Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009;123(4):30–4.
- Lopez J.A., Kearon C., Lee A.Y. Deep venous thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2004;2004:439–56.
- Virchow R.L.K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main, 1856.
- Friedman M.H., Brinkman A.M., Qin J.J., Seed W.A. Relation between coronary artery geometry and the distribution of early sudanophilic lesions. *Atherosclerosis* 1993;98:193–9.
- Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol* 1974;27:517–28.
- von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *J Exp Med* 2012;209:819–35.
- Lawson C.A., Yan S.D., Yan S.F. et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest* 1997;99:1729–38.
- Lacroix R., Dubois C., Leroyer A.S. et al. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):24–35.
- Van Der Meijden P.E., Van Schilfgaarde M., Van Oerle R. et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost* 2012;10:1355–62.
- Shibeko A.M., Lobanova E.S., Pantelev M.A., Ataullakhanov F.I. Blood flow controls coagulation onset via the positive feedback of factor VII activation by factor Xa. *BMC Syst Biol* 2010;4:5.
- Tokarev A.A., Butylin A.A., Ataullakhanov F.I. Platelet adhesion from shear blood flow is controlled by near-wall rebounding collisions with erythrocytes. *Biophys J* 2011;100:799–808.
- Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482–94.
- Sonneveld M.A., de Maat M.P., Leebeek F.W. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2014;28:167–78.
- Kubisz P., Ruiz-Arguelles G.J., Stasko J. et al. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:526–34.
- Undas A., Slowik A., Gissel M. et al. Circulating activated factor XI and active tissue factor as predictors of worse prognosis in patients following ischemic cerebrovascular events. *Thromb Res* 2011;128:62–6.
- Zabczyk M., Butenas S., Plicner D. et al. Factors associated with the presence of circulating active tissue factor and activated factor XI in stable angina patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:189–94.
- Zabczyk M., Butenas S., Palka I. et al. Active tissue factor and activated factor XI in circulating blood of patients with systolic heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:334–40.
- Weitz J.I. Insights into the role of thrombin in the pathogenesis of recurrent ischaemia after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2014;112:924–31.
- Kwaan H.C. Microvascular thrombosis: a serious and deadly pathologic process in multiple diseases. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:961–78.
- Bellido-Martin L., Chen V., Jasuja R. et al. Imaging fibrin formation and platelet and endothelial cell activation *in vivo*. *Thromb Haemost* 2011;105:776–82.
- Pfeiler S., Massberg S., Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res* 2014;133(1):35–7.
- Levi M., Schultz M., van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:559–66.

27. Langer F., Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie* 2012;32:95–104.
28. Barrabes J.A., Inverte J., Agullo L. et al. Microvascular thrombosis: an exciting but elusive therapeutic target in reperfused acute myocardial infarction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10:273–83.
29. Blake-Haskins J.A., Lechleider R.J., Kreitman R.J. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17:5858–66.
30. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:35–42.
31. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F., Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res* 2012;129:290–5.
32. Yu J.L., May L., Lhotak V. et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005;105:1734–41.
33. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood* 2013;122:1873–80.
34. Tesselaar M.E., Romijn F.P., Van Der Linden I.K. et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007;5:520–7.
35. Levi M. Cancer and thrombosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:668–71.
36. Demers M., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology* 2013;2:22946.
37. Wahrenbrock M., Borsig L., Le D. et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003;112:853–62.
38. Bremme K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153–68.
39. Medcalf R.L., Stasinopoulos S.J. The undecided serpin. The ins and outs of plasminogen activator inhibitor type 2. *FEBS J* 2005;272:4858–67.
40. Aljotas-Reig J., Palacio-Garcia C., Llurba E., Vilardell-Tarres M. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review. *Fertil Steril* 2013;99:441–9.
41. Patil R., Ghosh K., Satoskar P., Shetty S. Elevated procoagulant endothelial and tissue factor expressing microparticles in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS One* 2013;8:81407.
42. Sandset P.M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res* 2013;131(1):4–7.
43. Morel O., Jesel L., Abbas M., Morel N. Prothrombotic changes in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:477–88.
44. Lipets E., Vlasova O., Urnova E. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9:87692.
45. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698–703.
46. Lindahl T.L., Lundahl T.H., Nilsson L., Andersson C.A. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee – a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18–21.
47. Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P., Reitsma P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504–8.
48. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E. et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756–61.
49. Lijfering W.M., Brouwer J.L., Veeger N.J. et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314–22.

Часть II. Чувствительность интегральных тестов к гиперкоагуляционным состояниям

В данной работе представлен обзор существующих данных относительно способности интегральных тестов, как уже введенных в клиническую практику, так и новых (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика, перфузионные камеры), оценивать риск тромбоза при различных патологиях. Мы пришли к выводу, что существующие интегральные тесты могут стать важным инструментом в диагностике гиперкоагуляции. Однако имеющийся в настоящее время недостаток стандартизации препятствует их применению: различные тесты и любые их модификации различаются по чувствительности и специфичности для каждого патологического состояния. Кроме того, даже в тех ситуациях, когда тесты могут достоверно выявлять группы пациентов с различной степенью риска тромбоза, их применение в клинической практике для принятия решений часто затруднительно, так как различия между такими группами статистически достоверны, однако диапазоны норм и пациентов значительно перекрываются.

Ключевые слова: интегральные тесты гемостаза, гиперкоагуляция, тромбоз, активированное частичное тромбопластиновое время, тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика, онкологические заболевания, беременность, сахарный диабет

Part II. The sensitivity of integral tests to hypercoagulable states

In the second part we present a review of the existing data about ability of integrated tests, as already introduced in clinical practice, and the new (test of thrombin generation, thromboelastography, thrombodynamics, perfusion chamber) to assess the risk of thrombosis in different pathologies. We can conclude that the existing integrated tests can be an important tool in the diagnosis of hypercoagulation. However, lack of standardization prevents their use: various tests and modifications of each test are different in sensitivity and specificity for each pathological condition. Furthermore, even in situations where the tests can reliably identify a group of patients with different degrees of thrombosis risk, their use in clinical practice is often difficult, since the differences between these groups were statistically significant, but the normal range and patients significantly overlap.

Key words: global assays of hemostasis, hypercoagulation, thrombosis, activated partial thromboplastin time, thrombin generation, thromboelastography, thrombodynamics, cancer, pregnancy, diabetes mellitus

Введение

Природа предрасположенности индивидуума к тромбозу может быть локальной или глобальной. Локальные факторы, такие как повреждение стенки сосуда, формирование атеросклеротической бляшки или замедление тока крови, естественно, остаются за пределами возможностей функциональных лабораторных тестов на свертывание (хотя нельзя исключать возможность косвенно измерить в крови некоторые маркеры воспаления и повреждения сосудов). Другие тромботические события могут быть напрямую связаны с глобальными изменениями в составе крови. Эти систематические прокоагулянтные изменения называют гиперкоагуляцией. Когда тромбоз напрямую связан с гиперкоагуляцией, существует несколько способов ее выявить.

Один способ — определение конкретной причины гиперкоагуляции: изменение концентраций прокоагулянтных факторов и ингибиторов, факторов фибринолиза, фактора Виллебранда, наличие циркулирующих активных факторов, микровезикул (МВ). Такие исследования, без сомнения, важны, но количество возможных причин очень велико, и некоторые из них (например, пикомолярные концентрации циркулирующих факторов: XIa и тканевой фактор — ТФ) крайне сложны для измерений. Кроме того, отдельная информация о специфических причинах не дает представления о способности крови к свертыванию в целом, а значимость изменений отдель-

ных компонентов для полной системы может быть не очевидной, особенно когда есть несколько изменений, отклоняющих баланс системы свертывания в разные стороны.

Другой подход — использование молекулярных маркеров процесса тромбообразования: D-димеры, фибринопептид А, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ), фрагменты активации протромбина F1 + 2. Эта стратегия широко используется и имеет огромную клиническую значимость, но ее главный недостаток в том, что перечисленные маркеры показывают следы уже произошедшего или идущего в настоящий момент свертывания, но не потенциал системы свертывания в ответ на активацию. В случае диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) может быть очень высокий уровень D-димеров одновременно с отсутствием способности крови свернуться в результате исчерпания предшественников прокоагулянтных факторов.

Возможным решением являются интегральные или глобальные тесты гемостаза [1–3], которые имитируют патофизиологические процессы с большей точностью, позволяя оценить потенциал системы гемостаза в целом. В этих тестах обычно используются низкие концентрации активаторов (тест генерации тромбина, тромбоэластография) или активаторы, локализованные на поверхности (тромбодинамика, проточные камеры). Это может делать тесты особенно

Таблица 1. Чувствительность отношения АЧТВ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
		Контрольная группа, среднее ± СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее ± СО, если не подписано иначе				
ВТЭ	605; 1290 – контрольная группа	Медиана (диапазон) 1,00 (0,72–1,33)	Медиана (диапазон) 0,97 (0,75–1,41)	< 0,001	Отношение АЧТВ < 0,87 ОШ 2,4	[9]	Ретроспективное исследование
Рецидив после спонтанного ВТЭ	918 с ВТЭ; 101 – с рецидивом	0,97 ± 0,09	0,93 ± 0,09	0,001	Отношение АЧТВ < 0,95 ОР 1,79	[10]	Проспективное исследование. Тест проводился через 3 нед после прекращения антикоагулянтной терапии
Рецидив после спонтанного ВТЭ	628 с ВТЭ; 71 – с рецидивом	–	–	–	Отношение АЧТВ < 0,90 ОР 2,38 относительно отношения АЧТВ > 1,05	[11]	Проспективное исследование. Тест проводился через 3–4 нед после прекращения антикоагулянтной терапии
Сахарный диабет 2-го типа	60; 57– контрольная группа	Медиана (диапазон) 0,93 (0,71–1,34)	Медиана (диапазон) 1,03 (0,79–1,27)	0,43	–	[19]	–

чувствительными к низким концентрациям патологических активаторов свертывания в кровотоке.

Цель настоящего обзора – систематизация существующих данных о способности интегральных тестов детектировать гиперкоагуляцию и выявлять риск тромбоза.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО): можно ли их отнести к интегральным тестам?

В настоящее время первичную оценку системы гемостаза проводят по тестам: АЧТВ и протромбиновое время (ПВ). В первую очередь, они чувствительны к дефицитам факторов свертывания, что обычно приводит к их удлинению. Укорочение времени свертывания наблюдается редко и часто объясняется ошибками на преаналитическом этапе (который в целом имеет большое значение в диагностике гиперкоагуляции, так как очень легко вызвать гиперкоагуляцию недостаточно аккуратным обращением с цельной кровью). Хотя в единичных работах 1970–90-х годов встречается упоминание об укорочении ПВ в состояниях с повышенным риском тромбоза [4, 5], в настоящее время применение ПВ (в стандартизированном варианте – МНО) в отношении к тромбозу обычно

ограничивается оценкой эффективности дозы антагонистов витамина К [6].

Некоторые протромботические факторы риска могут быть обнаружены по изменению АЧТВ. А. Мина и соавт. показали, что сокращение АЧТВ достоверно отражает отклонения в концентрации факторов V, VIII, XI, XII, концентрации антигена и коллагенсвязывающей активности фактора Виллебранда, содержание прокоагулянтных фосфолипидов, измеренное методом ХАСТ (Ха clotting time) [7]. Сокращение АЧТВ также коррелирует с высоким уровнем маркеров генерации тромбина и образования фибрина: фрагментами протромбина F1 + 2, ТАТ (см. выше) и D-димерами [8]. Сокращение АЧТВ является фактором риска тромбоза глубоких вен. В группе пациентов, имеющих отношение АЧТВ (отношение времени свертывания в исследуемом образце ко времени свертывания в контрольной плазме) меньше 5 процентов от распределения нормальных доноров, отношение шансов (ОШ) для тромбоза глубоких вен было 2,4 и не зависело от наследственных тромбофилий. Медиана отношения АЧТВ для группы пациентов была 0,97 (диапазон 0,75–1,41), для контрольной группы – 1,00 (диапазон: 0,72–1,33) ($p < 0,001$) [9]. Проспективное исследование группы из 918 пациентов со спон-

таным венозным тромбозом показало, что отношение АЧТВ было достоверно больше у пациентов без рецидива тромбоза ($0,97 \pm 0,09$ против $0,93 \pm 0,09$; $p < 0,001$). Относительный риск (ОР) рецидива у пациентов с отношением АЧТВ $< 0,95$ был 1,7 [10]. С. Legnani и соавт. обнаружили, что риск рецидива венозного тромбоза после отмены антикоагулянтов у пациентов с отношением АЧТВ $\leq 0,9$ более чем в 2 раза выше относительно контрольной группы (ОР 2,38) [11]. Данные о предсказательной силе АЧТВ представлены в табл. 1.

Важной модификацией метода АЧТВ является так называемый анализ формы сигнала сгустка (clot waveform analysis), в котором анализируется вся кривая изменения оптической плотности, а не только время свертывания. Такую модификацию, в отличие от обычного теста АЧТВ, однозначно относят к глобальным тестам [1–3]. В частности, появление двухфазной кривой в этом методе оказалось чувствительным и специфичным ранним признаком развития ДВС (85 % и 92 % соответственно) [12]. Двухфазная форма объясняется преципитацией С-реактивного белка (СРБ) с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПНП) при добавлении Са [13].

Таким образом, сокращение АЧТВ отражает некоторые прокоагулянтные сдвиги в плазме, в первую очередь увеличение концентраций или активности предшественников факторов свертывания. Например, в работе С. Legnani и соавт. повышенный риск рецидива венозного тромбоза исчез после корректировки ОР на концентрации факторов VIII, IX и XI, и сами концентрации факторов обладали большей предсказательной силой риска рецидива (ОР 2,38 для отношения АЧТВ $< 0,9$; ОР 3,01; 3,06; 2,14 для повышенных концентраций факторов VIII, IX и XI соответственно) [11]. В то же время тромбофилические факторы риска G1691A – фактор V и G20210A – фактор II достоверно не отличались в группах с нормальным и укороченным АЧТВ [8]. На появление в крови активирующих частиц или факторов АЧТВ, по-видимому, не реагирует. Вероятно, сильная внешняя активация в АЧТВ (и еще более сильная в МНО) не позволяет увидеть более слабую активацию от исходно присутствующих в плазме тканевого фактора (ТФ), фактора XIa или MB. Путь протеина С (РС) не работает в АЧТВ, если не добавлен активированный протеин С (aPC), но даже тогда тест генерации тромбина, использующий тот же подход, оказывается более чувствительным к нарушениям в пути РС [14]. АЧТВ совсем не учитывает фибринолиз. Вероятно, по перечисленным причинам АЧТВ не имеет предсказательной силы тромботических осложнений у пациентов после операций [15, 16], травм [17], с диабетом [18, 19] и онкологическим заболеванием [20]. Данные в отношении беременности противоречивы [21, 22].

Гиперкоагуляция и тест генерации тромбина (ТГТ)

ТГТ – один из 2 наиболее разработанных и изученных интегральных тестов гемостаза. В данном методе по скорости расщепления субстрата к тромбину рассчитывается зависимость концентрации тромбина от времени, имеющая, как правило, характерную колоколообразную форму [23]. Наиболее широко используются такие параметры кривой генерации тромбина, как эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП, площадь под кривой генерации тромбина) и пик концентрации тромбина (Pa max), их корреляция с клинической картиной показана в ряде работ. Интересно, что большая часть кривой генерации тромбина регистрируется после образования сгустка. Значение этого факта все еще является предметом обсуждения [24].

В настоящее время существует множество модификаций ТГТ, включая несколько коммерчески доступных и даже встроенных в стандартные многофункциональные коагулометры. Чаще всего для теста выбирают свободную от тромбоцитов плазму с добавлением искусственных фосфолипидов, можно также использовать богатую тромбоцитами плазму. Активируют пикомлярными концентрациями ТФ, хотя могут применяться и другие активаторы. Тест может проводиться с добавлением тромбомодулина (ТМ), активаторов РС или самого aPC для выяснения работы пути РС.

А. Tripodi и соавт. обнаружили, что пациенты с повышенной генерацией тромбина в присутствии ТМ имеют более высокий риск повторной венозной тромбоземболии (ВТЭ). ОР рецидива венозного тромбоза у пациентов с ЭТП > 960 нМ·мин или Pa max > 193 нМ был 3,41 или 4,57 соответственно по сравнению с теми, у которых ЭТП < 563 нМ·мин или Pa max < 115 нМ. ОР у пациентов с временем задержки свертывания (лаг-таймом) $< 14,5$ мин был 3,19 по отношению к пациентам с лаг-таймом $> 20,8$ мин [25]. Тот же результат был получен М. Besser и соавт.: после корректировки ОР на D-димер, тромбофилии, пол и получения ответа на вопрос – был ли первый тромбоз спровоцирован или нет, высокий ЭТП достоверно предсказывал рецидив с ОР 2,6 [26]. В подобном исследовании G. Hron и соавт. у пациентов без повторного ВТЭ пик генерации тромбина был ниже, чем у пациентов с рецидивом (среднее \pm стандартная ошибка, 350 ± 110 против 420 ± 110 соответственно; $p < 0,001$) [27]. В то же время А. van Hulckama Vlieg и соавт. не обнаружили предсказательной силы риска тромбоза у ТГТ, но, возможно, это связано с использованием другой модификации ТГТ [28]. В работе R. Chaireti и соавт. ЭТП в плазме пациентов сразу после тромбоза было даже несколько ниже в группе, где тромбоз потом повторился. Если же брать кровь через 1–2 мес после отмены антикоагулянтов, ЭТП в этой группе был незначительно повышен [29].

В ряде работ показано повышенное значение ЭТП у пациентов после ишемического инсульта [30]. Повышенный пик значения богатой тромбоцитами плаз-

мы предсказывал появление ишемического инсульта у женщин и не коррелировал с ишемической болезнью сердца (ИБС) (ОР 1,04 для мужчин, 1,7 – для женщин, среднее по группам с инсультом и без не различалось) [31]. ЭТП повышен практически при любых видах тромбофилии, включая полиморфизм G20210A [32], дефицит антитромбина [33], V Leiden [34] (с добавлением аРС), дефицит протеина S [35] (с добавлением аРС), а также при приеме оральных контрацептивов (с добавлением аРС) [36] и онкологических заболеваниях [37]. В работах [38, 39] ЭТП был повышен при беременности, но в [40] ЭТП возрастал в I триместре относительно нормы и далее держался постоянным в течение всего срока беременности, в то время как маркеры активации свертывания D-димеры, F1 + 2 и ТАТ возрастали. Корреляция между параметрами ЭТП и D-димерами, F1 + 2, ТАТ, РФМК отсутствовала. Отсутствие корреляции параметров ТГТ с D-димерами, F1 + 2 наблюдали также С. Ау и соавт. [37]. У пациентов, страдающих диабетом, наблюдали достоверно повышенный пик тромбина [18, 19], вероятно, в связи с повышенным уровнем факторов II, V, VII, VIII и X и сниженным уровнем РС [18].

Показано, что есть корреляция пика ТГТ и количества МВ, особенно в постановке без добавления внешних TF и фосфолипидов (ФЛ) [19]. А. Ollivier и соавт. выявили, что лаг-тайм ТГТ в рекальцифицированной плазме является чувствительным параметром для внешнего TF, в то время как пик ТГТ сильно зависит от концентрации ФЛ и слабо – от концентрации TF. Аналогичный результат в плазме больных раком был получен в работе F. Debaugnies и соавт. [41]. Лаг-тайм ТГТ в рекальцифицированной плазме достоверно сокращался при стимуляции крови липополисахаридами [42].

Таким образом, в зависимости от постановки ТГТ оказывается чувствительным к разным факторам гиперкоагуляции: к уровню факторов II, V, Fg, АТ-III при высокой концентрации TF (13,6 pM); к факторам XII, Fg, АТ-III, свободному TFPI [43], а также факторам VIII и IX [44] при низкой (1 pM); при добавлении ТМ или активатора РС – к нарушениям в пути РС [45]; при добавлении только ФЛ – к циркулирующему TF и другим активным факторам; при активации только TF – к липидам, присутствующим в плазме. Снижение концентрации активатора увеличивает чувствительность теста, но увеличивает и разбросы между донорами. Разница между группами с повышенным риском тромбоза и без в большинстве рассмотренных работ достоверна (табл. 2), но стандартные ошибки в подавляющем большинстве случаев пересекаются, что затрудняет перенос таких результатов в клинические рекомендации. Недостаток стандартизации также ограничивает применение теста, хотя в этом направлении достигнуты существенные успехи [1].

За пределами данного метода остается оценка функции фибринолиза и вклада клеток крови. Хотя

появилась работа по генерации тромбина в цельной крови, данные о ее применимости для клинических исследований пока отсутствуют [46]; также есть попытки одновременно наблюдать за динамикой тромбина и плазмينا.

Оценка риска тромбоза с помощью тромбозластографии (ТЭГ)

Наиболее прямой способ характеризовать образование сгустка – по реометрии, имеющей дополнительные преимущества независимости от оптических характеристик и легкости применения к цельной крови. Существует ряд реологических подходов, из них наиболее изученный – ТЭГ. Это самый ранний тест гемостаза, в котором оценивают формирование сгустка в цельной крови, используя вынужденную колебательную реометрию.

ТЭГ нашла широкое применение в оценке состояния свертывания у пациентов, подвергшихся операции, как альтернатива АЧТВ и МНО, не чувствительным к гиперкоагуляции в послеоперационный период [15, 47]. Доскональное исследование работ с 1980 по 2008 г. о возможности ТЭГ предсказывать тромботические осложнения после операций было проведено Y. Dai и соавт. [48]. В большинстве проанализированных исследований делали заключение об эффективности ТЭГ. Однако чувствительность и специфичность в разных исследованиях варьировали от 0 до 100 % и от 62 до 92 % соответственно. ОШ варьировало от 1,5 до 27,7 [48]. Разнородность данных не позволила провести метаанализ. Несколько более поздних работ подтверждают предсказательную силу параметра максимальной амплитуды (МА): МА либо G (жесткость сгустка = 5,000 МА/100 – МА) у пациентов после операций является независимым фактором риска повторного ишемического инсульта (ОШ 1,192; $p = 0,022$) [49], а также других тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [50, 51]. Подобные данные имеются для аналога ТЭГ – ROTEM [47]. Параметр МА в основном определяется функцией тромбоцитов и концентрацией фибриногена [52], что объясняет отсутствие корреляции МА с АЧТВ и МНО [49].

ТЭГ показывала гиперкоагуляцию у пациентов с раком предстательной железы, наиболее сильную в группе на стадии рака с метастазами. В этой группе также наблюдали повышенное количество TF, содержащих МВ. У 7 из 22 пациентов с гиперкоагуляционной ТЭГ возникли тромботические осложнения, в то время как АЧТВ и МНО показывали норму [20]. ТЭГ также обнаруживала гиперкоагуляционное состояние у пациентов с раком молочной железы и колоректальным раком [53], опухолями желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и другими опухолями [54], у пациентов после тромбоза глубоких вен (ТГВ) [55], но только не после церебрального венозного тромбоза [56]. ТЭГ была повышена только у 57 % пациентов

Таблица 2. Чувствительность ТТТ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозавски относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее \pm СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее \pm СО, если не подписано иначе				
Рецидив после спонтанного ВТЭ	254 с ВТЭ; 34 – с рецидивом	1 пМ ТФ; 1 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин 1502 \pm 446	ЭТП, нМ·мин 1361 \pm 499	0,122	1 тертиль по сравнению с 3 ОР 2,54	[25]	Проспективное исследование. Тест проводился через 1 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
			Па max, нМ 232 \pm 82	Па max, нМ 187 \pm 89	0,005	ОР 3,09		
			Плаг, мин 12 \pm 6	Плаг, мин 13 \pm 5	0,319	ОР 2,29		
Рецидив спонтанного ВТЭ	–	1 пМ ТФ; 1 мкМ ФЛ, 4 нМ ТМ	ЭТП, нМ·мин 986 \pm 422	ЭТП, нМ·мин 763 \pm 468	0,009	ОР 3,35	[25]	–
			Па max, нМ 201 \pm 75	Па max, нМ 148 \pm 88	< 0,001	ОР 4,49		
			Плаг, мин 17 \pm 7	Плаг, мин 19 \pm 10	0,174	ОР 2,39		
Рецидив спонтанного ВТЭ	188 с ВТЭ; 29 – с рецидивом	5 пМ ТФ; 4 мкМ ФЛ	–	–	–	ЭТП > 50 процентов тилей ОР 2,9	[26]	Проспективное исследование. Тест проводился через 2–3 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
			–	–	–	Недостоверная разница рисков		
Рецидив после спонтанного ВТЭ	914 с ВТЭ; 100 – с рецидивом	72 пМ ТФ; 3,2 мкМ ФЛ	Па max, нМ 349 \pm 108	Па max, нМ 419 \pm 110	< 0,001	Па max > 400 нМ ОР = 2,5	[27]	Проспективное исследование. Тест проводился после прекращения антикоагулянтной терапии

Продолжение табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дольки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее ± СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее ± СО, если не подписано иначе				
Первый и повторный ВТЭ	187 со спонтанным ВТЭ; 404 – контрольная группа	1/6 разведенная плазма 2,5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ, 1,2 нМ ТМ	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1641 (1607–1676)	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1695 (1639–1750)	–	ЭТП > 90-го перцентиля распределения контрольной группы ОР ВТЭ 1,7	[27]	Тест проводился через 3 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
			Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1641 (1607–1676)	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1649 (1595–1703)	–	–	[28]	–
			–	–	–	ОР рецидива 1,1	[28]	–
Рецидив после спонтанного ВТЭ	105 с первым ВТЭ; 40 – с рецидивом	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ-мин 1671 ± 514	ЭТП, нМ-мин 1491 ± 536	0,111	–	–	Перспективное исследование. Анализ проводился после первого тромбоза
			Па max, нМ 302 ± 91	Па max, нМ 261 ± 125	0,058	–	[29]	
			Плаг, мин 7,2 ± 2,2	Плаг, мин 8,7 ± 5	< 0,001	–		
Острый ишемический инсульт (мужчины)	42; 408 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	Среднее геометрическое ЭТП (диапазон квартиля), нМ-мин 1755 (1620–1940)	Среднее геометрическое ЭТП (диапазон квартиля), нМ-мин 1720 (1572–1978)	–	ОР = 0,88/СО	[31]	Перспективное исследование
			Па max, нМ 327,0 (304,9–357,8)	Па max, нМ 330,2 (301,8–361,4)	–	ОР = 1,04/СО		
			ЭТП, нМ-мин 1755 (1604–1940)	ЭТП, нМ-мин 1863 (1636–1998)	–	ОР = 1,55/СО	[31]	
Острый ишемический инсульт (женщины)	666 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	Па max, нМ 333,6 (311,0–372,4)	Па max, нМ 357,8 (320,5–391,5)	–	ОР = 1,71/СО		Перспективное исследование
			ЭТП, нМ-мин 1765 (1620–1940)	ЭТП, нМ-мин 1772 (1604–1939)	–	ОР = 1,09/СО	[31]	
			Па max, нМ 333,0 (308,0–365,0)	Па max, нМ 330,3 (301,9–357,8)	–	ОР = 1,02/СО Па max		
Острый коронарный синдром	186; 1000 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ-мин 1765 (1620–1940)	ЭТП, нМ-мин 1772 (1604–1939)	–	ОР = 1,09/СО		Перспективное исследование

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозавки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее \pm СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее \pm СО, если не подписано иначе				
Мутация протромбина G20210A	148 гетерозиготы; 111 – контрольная группа	6,8 пМ ТФ; 30 мкМ ФЛ	Медиана ЭТП (диапазон квартиля), нМ·мин 1053 (946–1171)	Медиана ЭТП (диапазон квартиля), нМ·мин 1358 (1190–1492)	Носители по отношению к контрольной группе <0,001	–	[32]	–
	Па max, нМ 292 (267–330)		Па max, нМ 349 (307–385)	<0,001				
	Плаг, мин 2,54 (2,46–2,84)		Плаг, мин 2,74 (2,46–3,04)	0,268				
3 гомозиготы			ЭТП, нМ·мин 1661 (1451–1976)		–	–	[32]	–
			Па max, нМ 466 (446–470)					
			Плаг, мин 3,06 (2,14–5,08)					
Наследственный дефицит АТ-III	18 Туре I–IIIRS/PE; 9 – контрольная группа	5 пМ ТФ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин 2200 \pm 320	ЭТП, нМ·мин 3366 \pm 668	Достоверно отличались только ЭТП пациентов с Туре I–IIIRS/PE и контрольной группы	–	[33]	–
	Па max, нМ 377,3 \pm 49,1		Па max, нМ 493,4 \pm 75,0					
	–		ЭТП, нМ·мин 2142 \pm 464					
	–		Па max, нМ 427,2 \pm 98,3					
	8 – Cambridge II гетерозиготы		ЭТП, нМ·мин 2211 \pm 268	Па max, нМ 391,4 \pm 46,8				
ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями	1033 с онкологическими заболеваниями; 77 случаев ВТЭ	71,6 пМ ТФ; 3,2 мкМ ФЛ	Медиана (25–75 процентилей) ЭТП, нМ·мин 4386 (3804–4890)	Медиана (25–75 процентилей) ЭТП, нМ·мин 4475 (4087–4915)	0,197	Па max > 611 нМ (75 процентилей) OR = 2,1	[37]	Простективное исследование.
			Па max, нМ 499 (360–603)	Па max, нМ 556 (432–677)	0,014			

Продолжение табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и до-бавки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии		
			Контрольная группа, среднее ± СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее ± СО, если не подписано иначе						
Сахарный диабет 2-го типа	52; 60 – контрольная группа	1 пМ ТФ, 1 мкМ ФЛ	Медиана (диапазон)	Медиана (диапазон)	0,96	–	[19]	–		
			ЭТП, нМ·мин	ЭТП, нМ·мин						
			1844 (1317–2592)	1835 (1213–2656)						
			Па max, нМ	Па max, нМ	< 0,001					
			264 (97–432)	303 (207–434)						
			Тлаг, мин	Тлаг, мин	< 0,001					
7,8 (4,7–18,4)	5,9 (4,5–11,5)									
Сахарный диабет 2-го типа	43; 60 – контрольная группа	1 пМ ТФ, 1 мкМ ФЛ, 4 нМ ТМ	ЭТП, нМ·мин	ЭТП, нМ·мин	0,003	–	[19]	–		
			1301 (535–2381)	1497 (1061–2418)						
			Па max, нМ	Па max, нМ	0,001					
			256 (79–433)	297 (216–427)						
			Тлаг, мин	Тлаг, мин	< 0,001					
			10,4 (6,3–25,8)	7,8 (5,6–13,6)						
Сахарный диабет 2-го типа	89; 49 – контрольная группа	Только Са	ЭТП, нМ·мин	ЭТП, нМ·мин	0,05	–	[19]	–		
			1678 (539–2231)	1781 (288–2598)						
			Па max, нМ	Па max, нМ	< 0,001					
			151 (41–289)	202 (128–350)						
			Тлаг, мин	Тлаг, мин	< 0,001					
			12,6 (7,0–29,5)	10,8 (7,2–16,1)						
Сахарный диабет 2-го типа	89; 49 – контрольная группа	5 пМ ТФ, 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин	ЭТП, нМ·мин	< 0,001	–	[18]	–		
			1566,4 ± 240,7	1876,5 ± 390,0						
			Па max, нМ	Па max, нМ	< 0,001					
			252,8 ± 44,6	308,9 ± 39,5						
			Тлаг, мин	Тлаг, мин	< 0,001					
			4,15 ± 0,74	3,59 ± 0,62						

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозавки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее \pm СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее \pm СО, если не подписано иначе				
Нормальная беременность	19 здоровых беременных; 10 – контрольная группа	5 пМ ТЕ, 20 мкМ ФЛ, 0,1 мг/мл СТИ	Па тах, нМ 159 \pm 100	До беременности, ЭТП, нМ·мин 1162 \pm 446	Достоверная разница ЭТП до и во время ранней/поздней беременности $p < 0,001$	–	[38]	–
				Па тах, нМ 81 \pm 41				
				Ранняя беременность, ЭТП, нМ·мин 2157 \pm 466				
				Па тах, нМ 219 \pm 117				
				Поздняя беременность, ЭТП, нМ·мин 2410 \pm 543				
				Па тах, нМ 336 \pm 178				
				ЭТП, нМ·мин 2123 \pm 335				
				Па тах, нМ 366 \pm 43				
				ЭТП, нМ·мин 2067 \pm 326				
				Па тах, нМ 374 \pm 42				
ЭТП, нМ·мин 1915 \pm 261	Нет достоверной разницы между триместрами	–	[40]	–				
Па тах, нМ 336 \pm 49								
III триместр ($n = 23$)	5 пМ ТЕ, 4 мкМ ФЛ	ЭТП в нормальной пулированной плазме достоверно ниже, чем у беременных. Точное значение параметров не приведено	ЭТП, нМ·мин 1915 \pm 261	Нет достоверной разницы между триместрами	–	[40]	–	
II триместр ($n = 42$)								
I триместр ($n = 36$)								

Таблица 3. Чувствительность ТЭГ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Версия ТЭГ	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее ± СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее ± СО, если не подписано иначе				
Острый ишемический инсульт	93 неблагоприятных исхода в течение года, оцененные по шкале Rankin; 91 благоприятный исход	Цитратная плазма смешивалась с каолином и помещалась в ковету с гепариназой	Среднее ± ошибка среднего МА, мм	Среднее ± ошибка среднего МА, мм	< 0,001	Предсказание неблагоприятного исхода по верхнему тертилю МА ОШ 1,192	[49]	Проспективное исследование
			63,2 ± 0,5	66,1 ± 0,6				
Постоперационные тромботические осложнения	240 пациентов после различных операций, 10 тромботических осложнений	Цельная кровь в течение 4 мин после забора активировалась цеолитом	МА	МА	-	-	[51]	Проспективное исследование. ТЭГ проводилась сразу после операции
			66 ± 9	71 ± 9				
Постоперационные тромботические осложнения	6 инфарктов миокарда	Быстрая ТЭГ (r-ТЕГ) на цельной крови, активированной каолином, человеческим рекомбинантным ТФ, с добавлением ФЛ	МА	МА	-	ОШ 1,16	[50]	-
			66 ± 9	74 ± 5				
Постоперационные тромботические осложнения	152 пациента в критическом состоянии из хирургического отделения интенсивной терапии; 16 тромботических осложнений	Рекальцифицированная цитратная плазма	R, мин	R, мин	-	G > 12,4 дин/см ОШ 1,25	[59]	-
			7,8 ± 2,5	6,1 ± 1,8				
Постоперационные тромботические осложнения	65/65	Рекальцифицированная цитратная плазма	K, мин	K, мин	-	-	[59]	-
			2,7 ± 2,3	1,4 ± 0,5				
Постоперационные тромботические осложнения	65/65	Рекальцифицированная цитратная плазма	Alfa, град.	Alfa, град.	< 0,001	-	[59]	-
			57,7 ± 11,6	70,6 ± 6,5				
Постоперационные тромботические осложнения	65/65	Рекальцифицированная цитратная плазма	МА, мм	МА, мм	< 0,001	-	[59]	-
			61 ± 5,9	71 ± 3,8				
Постоперационные тромботические осложнения	65/65	Рекальцифицированная цитратная плазма	Ly 30, %	Ly 30, %	< 0,001	-	[59]	-
			0,8 ± 1,7	0,3 ± 0,7				

с тромбофилией [57]. Отсутствие чувствительности ТЭГ к тромбофилиям подтверждалось также в других работах [56, 58]. ТЭГ выявляет гиперкоагуляцию при беременности, увеличивающуюся в течение всего срока [59–61] по параметрам R, K, α , MA.

Подобно ТГТ, ТЭГ выявляет гиперкоагуляцию в группах пациентов с известным повышенным риском тромбоза и в группах пациентов с клинически подтвержденным тромбозом. Область чувствительности ТЭГ отличается от ТГТ: например, ТЭГ лучше работает при беременности, но хуже – при тромбофилии. Более широкое применение метода ограничивают те же недостатки: разброс между параметрами ТЭГ для доноров даже больше, чем в ТГТ, что приводит к малому различию в рисках (табл. 3). Также требуется дальнейшая стандартизация.

Новые тесты

Существует несколько новых, пока не имеющих активного применения в клинической практике интегральных тестов гемостаза, которые кажутся перспективными, так как учитывают аспекты свертывания, отсутствующие в рассмотренных ранее методах. Некоторые из них представляют собой модификации уже существующих методов (например, существует множество реологических подходов кроме ТЭГ [62]), в то время как другие используют совершенно новые принципы. Ниже мы обсудим методы, для которых имеются данные о способности выявлять гиперкоагуляцию.

Генерация тромбина и плазмина

Существует несколько вариаций метода одновременной регистрации тромбина и плазмина [63–65]. Усиленное свертывание и подавленный фибринолиз выявлены методом суммарного гемостатического потенциала (overall hemostasis potential) у пациентов, страдающих диабетом с микроциркуляторными осложнениями, у больных с преэклампсией, пожилых женщин с коронарной болезнью сердца [63]. Хотя данные пока очень скудные, метод кажется интересным, так как это единственная альтернатива ТЭГ для оценки функции фибринолиза.

Тромбодинамика

Новая стратегия исследования системы свертывания предложена в отечественном тесте тромбодинамики, созданном как исследовательский инструмент почти 20 лет назад и ставшем коммерчески доступным в 2012 г. В данном методе по сигналу светорассеяния детектируется распространение в пространстве свертывания, активированного от иммобилизованого на поверхности TF [66]. Существует вариант метода, в котором можно регистрировать зависимость тромбина от времени и расстояния от активатора параллельно с фибрином [67].

Основная идея метода заключается в том, чтобы учесть пространственную неоднородность свертыва-

ния крови; другими словами, активация свертывания и его распространение происходят в пространственно разделенных регионах [68]. Так же как при свертывании *in vivo* в ране, TF локализован на поверхности, а сгусток растет за счет активации и диффузии факторов свертывания [69]. Важно отметить, что разделение фазы активации и распространения делает тест особенно чувствительным к присутствию активаторов свертывания в плазме, таких как циркулирующий TF [69] или фактор XIa [70]. Скорость роста сгустка отражает общий прокоагулянтный потенциал, а образование независимых от активатора спонтанных центров свертывания показывает наличие MB и долгоживущих факторов свертывания [70]. Преаналитическая стандартизация данного теста недавно стала доступной [71].

Эти биохимические находки недавно были подтверждены в нескольких поисковых исследованиях. Состояние гиперкоагуляции, выявленное в тесте тромбодинамики у пациентов с сепсисом, подтвердилось в дальнейшем повышением уровня D-димеров и случаями развития тромбозов [72]. Спонтанное свертывание и увеличение скорости роста сгустка наблюдались у пациентов с известным риском тромбоза, страдающих лимфомами, лимфогранулематозом, тромбофилией, гемолитической анемией, острым лейкозом, инфарктом миокарда [70]; то же самое получено в подробном исследовании множественной миеломы [73]. В исследовании клинического случая была показана возможность обнаружения состояния гиперкоагуляции с использованием теста тромбодинамики при β -талассемии [74]; тромбоз воротной вены развился через несколько недель после того, как у пациента было выявлено ускорение роста сгустка. В некоторых из упомянутых работ проводилось сравнение результатов тромбодинамики с ТГТ и ТЭГ, которые не обнаружили гиперкоагуляции в большинстве случаев.

Таким образом, тест тромбодинамики имеет хорошие перспективы как инструмент выявления гиперкоагуляции и оценки тромботического риска, но необходимы дополнительные клинические исследования для установления надежной связи результатов теста и риска тромбоза.

Проточные камеры

Образование тромбоцитарно-фибринового тромба в проточных камерах, наблюдаемое при помощи микроскопии, является потенциально «окончательным» интегральным тестом, способным одновременно оценивать функционирование тромбоцитов (включая адгезию, агрегацию и прокоагулянтную активность) и системы свертывания. Такие приборы в настоящее время активно разрабатываются и используются в разных приложениях (см. недавний обзор [75]). Обзор этой быстро развивающейся области находится за рамками данной статьи. Следует отметить, что есть публикации о способности проточных

Таблица 4. Эффективность применения интегральных тестов, прошедших значительное количество клинических испытаний, при конкретных патологиях (по данным, рассмотренным в статье)

Причины гиперкоагуляции	АЧТВ	ТГТ	ТЭГ
Рецидив ВТЭ	+	+	–
Онкологические заболевания	-	+	+
Беременность	+/-	+/-	+
Прием оральных контрацептивов	–	+ (с добавлением аРС)	–
Сахарный диабет	-	+	–
ДВС	+ (в варианте с lot waveform analysis)	+	–
Постоперационные тромботические осложнения	-	–	+
Ишемический инсульт	–	+ (в богатой тромбоцитами плазме)	+

камер выявлять гиперкоагуляционные изменения в крови [76–78]. Однако клинических исследований крайне мало и метод крайне слабо стандартизован [79]. Хотя из теоретических представлений проточные камеры имеют большой потенциал, пройдет еще немало времени до того, как они войдут в клиническую практику.

Заключение

Первый вывод данного анализа: интегральные тесты в значительной степени способны выявлять гиперкоагуляцию. По сравнению с АЧТВ и МНО чувствительность новых интегральных тестов определенно выше и охватывает больший круг патологий и причин гиперкоагуляции. Скорее всего это объясняется тем, что новые тесты используют меньшие концентрации активаторов, не скрывающие эффект циркулирующих прокоагулянтных факторов или частиц (или активация и распространение свертывания пространственно разнесены).

Однако существуют серьезные проблемы, осложняющие использование интегральных тестов для оценки риска тромбоза. Наиболее важная заключается в том, что вывод о чувствительности теста, как правило, достигается только при рассмотрении больших групп. Стандартные ошибки велики, и разница в средних величинах показателей тестов становится достоверной за счет набора большой статистики (см. табл. 1–3). Другими словами, если мы пытаемся определить границы и отнести пациентов к группам с разным риском тромбоза исходя из результатов теста, разница степени риска между этими группами

в основном невелика. Достаточна ли эта разница, чтобы влиять на решения в клинической практике, неясно. Некоторые новые тесты показали высокую чувствительность, но возможность их применения в клинике требует проверки.

Другая проблема – недостаток стандартизации. Существует множество вариантов каждого теста, в клинических исследованиях часто используют разные подходы, а чувствительность тестов сильно зависит от выбранного протокола. Поэтому может быть сложно воспроизвести и интерпретировать результаты, полученные в перечисленных в данной статье работах. Усилия по стандартизации некоторых наиболее разработанных интегральных тестов (таких как ТГТ [80–82]) позволяют надеяться, что эта проблема может быть решена и интегральные тесты найдут более широкое практическое применение.

На основании рассмотренных работ авторы собрали в табл. 4 свои выводы об эффективности применения интегральных тестов, прошедших многочисленные клинические испытания при различных патологиях.

Благодарность

Мы глубоко признательны Ирине Марченко за организационную и техническую помощь при работе с рукописью. Работа авторов поддержана грантом Президента РФ для молодых ученых МД-6347.2015.4, грантами РФФИ 14-04-00670 и 15-54-45036, а также грантом по Программе фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Brummel-Ziedins K.E., Wölberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014;21:395–403.
2. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M. et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia* 2012;18(4):81–8.
3. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012;129:681–7.
4. Miller S.P., Sanchez-Avalos J., Stefanski T., Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967;20:1452–65.
5. Gordon E.M., Ratnoff O.D., Jones P.K. The role of augmented Hageman factor (factor XII) titers in the cold-promoted activation of factor VII and spontaneous shortening of the prothrombin time in women using oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1982;99:363–9.
6. Levy J.H., Szlam F., Wölberg A.S., Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med* 2014;34:453–77.
7. Mina A., Favalaro E.J., Mohammed S., Koutts J. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:152–7.
8. Ten Boekel E., Bartels P. Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:137–42.
9. Tripodi A., Chantarangkul V., Martinelli I. et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:3631–4.
10. Hron G., Eichinger S., Weltermann A. et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752–6.
11. Legnani C., Mattarozzi S., Cini M. et al. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* 2006;134:227–32.
12. Hussain N., Hodson D., Marcus R. et al. The biphasic transmittance waveform: an early marker of sepsis in patients with neutropenia. *Thromb Haemost* 2008;100:146–8.
13. Toh C.H., Samis J., Downey C. et al. Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a Ca(++)-dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2002;100:2522–9.
14. Curvers J., Thomassen M.C., Nicolaes G.A. et al. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br J Haematol* 1999;105:88–94.
15. Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A. et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67:266–75.
16. Schreiber M.A., Differding J., Thorborg P. et al. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma* 2005;58:475–80.
17. Kaufmann C.R., Dwyer K.M., Crews J.D. et al. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997;42:716–20.
18. Kim H.K., Kim J.E., Park S.H. et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications* 2014;28:365–9.
19. Tripodi A., Branchi A., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:165–72.
20. Toukh M., Siemens D.R., Black A. et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014;133:88–95.
21. Hammerova L., Chabada J., Drobný J., Batorova A. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratisl Lek Listy* 2014;115:140–4.
22. Othman M., Falcon B.J., Kadir R. Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? *Semin Thromb Hemost* 2010;36:738–46.
23. Hemker H.C., Welders S., Kessels H., Beguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993;70:617–24.
24. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1:1504–14.
25. Tripodi A., Legnani C., Chantarangkul V. et al. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:1327–33.
26. Besser M., Baglin C., Luddington R. et al. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1720–5.
27. Hron G., Kollars M., Binder B.R. et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397–402.
28. van Hylckama Vlieg A., Christiansen S.C., Luddington R. et al. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *Br J Haematol* 2007;138:769–74.
29. Chaireti R., Jennersjo C., Lindahl T.L. Is thrombin generation at the time of an acute thromboembolic episode a predictor of recurrence? The Linköping Study on Thrombosis (LIST) – a 7-year follow-up. *Thromb Res* 2013;131:135–9.
30. Faber C.G., Lodder J., Kessels F., Troost J. Thrombin generation in platelet-rich plasma as a tool for the detection of hypercoagulability in young stroke patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:52–8.
31. Carcaillon L., Alhenc-Gelas M., Bejot Y. et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1445–51.
32. Castoldi E., Simioni P., Tormene D. et al. Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of the hyperprothrombinemia. *J Thromb Haemost* 2007;5:971–9.
33. Alhenc-Gelas M., Canonico M., Picard V. Influence of natural SERPINC1 mutations on ex vivo thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2010;8:845–8.
34. Simioni P., Castoldi E., Lunghi B. et al. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood* 2005;106:2363–5.
35. Castoldi E., Maurissen L.F., Tormene D. et al. Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. *Haematologica* 2010;95:1563–71.
36. Tchaikovski S.N., van Vliet H.A., Thomassen M.C. et al. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007;98:1350–6.
37. Ay C., Dunkler D., Simanek R. et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099–103.
38. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:131–6.
39. Rosenkranz A., Hiden M., Leschnik B. et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost* 2008;99:331–7.

40. Joly B., Barbay V., Borg J.Y., Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res* 2013;132:386–91.
41. Debaugnies F., Azerad M.A., Noubouossie D. et al. Evaluation of the procoagulant activity in the plasma of cancer patients using a thrombin generation assay. *Thromb Res* 2010;126:531–5.
42. Ollivier V., Wang J., Manly D. et al. Detection of endogenous tissue factor levels in plasma using the calibrated automated thrombogram assay. *Thromb Res* 2010;125:90–6.
43. Dielis A.W., Castoldi E., Spronk H.M. et al. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost* 2008;6:125–31.
44. van Veen J.J., Gatt A., Cooper P.C. et al. Corn trypsin inhibitor in fluorogenic thrombin-generation measurements is only necessary at low tissue factor concentrations and influences the relationship between factor VIII coagulant activity and thrombogram parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:183–9.
45. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Bordet J.C. et al. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb Haemost* 2006;96:562–7.
46. Ninivaggi M., Aplitz-Castro R., Dargaud Y. et al. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem* 2012;58:1252–9.
47. Hincker A., Feit J., Sladen R.N., Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care* 2014;18:549.
48. Dai Y., Lee A., Critchley L.A., White P.F. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009;108:734–42.
49. Yao X., Dong Q., Song Y. et al. Thrombelastography Maximal Clot Strength Could Predict One-Year Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:182–90.
50. Kashuk J.L., Moore E.E., Sabel A. et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146:764–72.
51. McCrath D.J., Cerboni E., Frumento R.J. et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100:1576–83.
52. Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J. et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888–96.
53. Francis J.L., Francis D.A., Gunathilagan G.J. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res* 1994;74:335–46.
54. Akay O.M., Ustuner Z., Canturk Z. et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol* 2009;26:358–64.
55. Spiezia L., Marchioro P., Radu C. et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thrombelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:355–60.
56. Koopman K., Uyttenboogaart M., Hendriks H.G. et al. Thromboelastography in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2009;124:185–8.
57. O'Donnell J., Riddell A., Owens D. et al. Role of the Thrombelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:207–11.
58. Miall F.M., Deol P.S., Barnes T.A. et al. Coagulation status and complications of pregnancy. *Thromb Res* 2005;115:461–7.
59. Della Rocca G., Dogareschi T., Cecconet T. et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1357–64.
60. Sharma S.K., Philip J., Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg* 1997;85:94–8.
61. Steer P.L., Krantz H.B. Thromboelastography and Sonoclot analysis in the healthy parturient. *J Clin Anesth* 1993;5:419–24.
62. Evans P.A., Hawkins K., Lawrence M. et al. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies. *Med Eng Phys* 2008;30:671–9.
63. Antovic A. The overall hemostasis potential: a laboratory tool for the investigation of global hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:772–9.
64. Matsumoto T., Nogami K., Shima M. Simultaneous measurement of thrombin and plasmin generation to assess the interplay between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2013;110:761–8.
65. Simpson M.L., Goldenberg N.A., Jacobson L.J. et al. Simultaneous thrombin and plasmin generation capacities in normal and abnormal states of coagulation and fibrinolysis in children and adults. *Thromb Res* 2011;127:317–23.
66. Fadeeva O.A., Pantelev M.A., Karamzin S.S. et al. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates *in vitro* blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Mosc)* 2010;75:734–43.
67. Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N. et al. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave. *Biophys J* 2012;103:2233–40.
68. Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Pantelev M.A. et al. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate. *J Thromb Haemost* 2005;3:321–31.
69. Pantelev M.A., Ovanesov M.V., Kireev D.A. et al. Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively. *Biophys J* 2006;90:1489–500.
70. Lipets E., Vlasova O., Urmova E. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9:e87692.
71. Dashkevich N.M., Vuimo T.A., Ovsepyan R.A. et al. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res* 2014;133:472–6.
72. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:498–507.
73. Urmova E.S., Pokrovskaja O.S., Gracheva M.A. et al. [Hypercoagulation syndrome in multiple myeloma]. *Ter Arkh* 2014;86:73–9.
74. Seregina E.A., Nikulina O.F., Tsvetaeva N.V. et al. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2014;99:588–96.
75. Westein E., de Witt S., Lamers M. et al. Monitoring *in vitro* thrombus formation with novel microfluidic devices. *Platelets* 2012;23:501–9.
76. Gorog D.A., Kovacs I.B. Thrombotic status analyser. Measurement of platelet-rich thrombus formation and lysis in native blood. *Thromb Haemost* 1995;73:514–20.
77. Shechter M., Merz C.N., Paul-Labrador M.J., Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:300–7.
78. Suades R., Padro T., Vilahur G., Badimon L. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost* 2012;108:1208–19.
79. Roest M., Reininger A., Zwaginga J.J. Flow chamber-based assays to measure thrombus formation *in vitro*: requirements for standardization. *J Thromb Haemost* 2011;9:2322–4.
80. Dargaud Y., Wolberg A.S., Luddington R. et al. Evaluation of a standardized protocol for thrombin generation measurement using the calibrated automated thrombogram: an international multicentre study. *Thromb Res* 2012;130:929–34.
81. Loeffen R., Kleinegris M.C., Loubele S.T. et al. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *J Thromb Haemost* 2012;10:2544–54.
82. Woodle S.A., Shibeko A.M., Lee T.K., Ovanesov M.V. Determining the impact of instrument variation and automated software algorithms on the TGT in hemophilia and normalized plasma. *Thromb Res* 2013;132:374–80.



Препарат Газива станет доступен для терапии пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Новый препарат компании «Рош» Газива® (обинутузумаб) для терапии пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), которые не лечились ранее, станет доступен на российском рынке с сентября 2015 г.

Применение инновационного препарата Газива® открывает новые возможности для борьбы специалистов здравоохранения и пациентов с неизлечимым на сегодняшний день заболеванием ХЛЛ. В Европе ХЛЛ является наиболее распространенным видом лейкозов, составляющим около 25–30 % всех случаев [1, 2]. Ежегодно в Европе регистрируется около 20 тыс. новых случаев ХЛЛ и 13 тыс. человек умирает от этого заболевания [3–5].

Уникальность препарата, разработанного в инновационном исследовательском центре компании «Рош» в Швейцарии в том, что он более эффективно индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и прямую гибель опухолевых клеток по сравнению с негликозилированными анти-CD20-антителами 1-го типа, что проявляется в более выраженной противоопухолевой активности. Препарат воздействует на опухолевые клетки-мишени как непосредственно, так и опосредованно, мобилизуя иммунную систему организма.

Эксперты отмечают, что Газива® существенно улучшает результаты лечения ХЛЛ и дает пациентам возможность жить дольше. «Газива® – новый вариант лечения, который помогает добиться у пациентов хорошего ответа на терапию, что в итоге обеспечивает более длительную ремиссию», – отмечает Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош».

Эффективность и безопасность препарата Газива® подтверждены в рамках крупного клинического исследования III фазы CLL11 [1, 6], которое проводилось в том числе и в России. Результаты этого исследования показали, что Газива® в комбинации с хлорамбуцилом в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования (до 29,2 мес) в сравнении с терапией комбинацией ритуксимаба и хлорамбуцила, а также общую выживаемость пациентов с ХЛЛ (отношение рисков для смерти 0,47, 95 % доверительный интервал 0,29–0,76; $p = 0,0014$) по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом. На сегодняшний день Газива® – единст-

венное моноклональное антитело с доказанной более высокой эффективностью по сравнению с препаратом МабТера® в качестве терапии ХЛЛ 1-й линии.

В ноябре 2013 г. Газива® стал первым разрешенным Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США для применения препаратом из числа тех, которые ранее получили статус «принципиально нового лекарственного средства». Благодаря беспрецедентным результатам, подтверждающим эффективность и безопасность препарата, Газива® уже сегодня применяется более чем в 40 странах мира, включен в Рекомендации National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), а также в Российские клинические рекомендации по лечению лимфопролиферативных заболеваний.

В настоящее время ведутся и планируются дополнительные исследования по применению Газивы® (в комбинации с другими препаратами) в терапии целого ряда онкогематологических заболеваний, при которых анти-CD20-антитела демонстрируют свою эффективность, чтобы в будущем комбинированное лечение смогло уменьшить или устранить необходимость в химиотерапии.

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. 24 препа-

рата Рош, в том числе жизненно важные антибиотики, противомаларийные и химиотерапевтические препараты, включены в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. В 2014 г. штат группы компаний «Рош» составил 88 500 сотрудников, инвестиции в исследования и разработки достигли 8,9 млрд швейцарских франков, а объем продаж – 47,5 млрд швейцарских франков.

Компании «Рош» полностью принадлежат Genentech (США) и контрольный пакет акций Chugai Pharmaceutical (Япония).

Дополнительную информацию о компании «Рош» в России можно получить на сайте www.roche.ru. Все товарные знаки, использованные или упомянутые в данном пресс-релизе, защищены законом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goede V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions NEJM 2014;370:1101–10.
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. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 Eur J Cancer 2013; 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
5. GLOBOCAN Europe (2012) Estimate cancer mortality, all ages: both sexes [Available at: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop-html.asp?selection=62968&title=Europe&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute
6. Goede V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015:1–3.
DOI:10.1038/leu.2015.14.



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 другие наши издания

можно заказать и приобрести

в редакции по адресу:

г. Москва, Каширское ш., 24,
стр. 15

и по телефону:

+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:

abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru



ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) – новый гликопэгилированный Г-КСФ длительного действия.



ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ

О	Т	М	Е	Н	Е	Н													
О	Т	Л	О	Ж	Е	Н													
П	О		Р	А	С	П	И	С	А	Н	И	Ю	*						

* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.¹

Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН**1

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3,4) у 94 пациентов***, получивших 6мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.¹
** АЧН: абсолютное число нейтрофилов.
*** Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013;13:386.

ЛОНКВЕКС

липэгфилграстим 6мг

Препарат рецептурного отпуска

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС



Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

LOX-RU-0009-DOX-PHARM-04092016

ГАЗИВА® – единственное антитело с подтвержденным превосходством над препаратом МабТера® в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)¹



ГАЗИВА® демонстрирует увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении в комбинации с хлорамбуцилом по сравнению с МабТера® + хлорамбуцил (29,2 месяца по сравнению с 15,4 месяца)¹

СОЗДАН ДЛЯ ПРЕВОСХОДСТВА

1. Goede V et al. N Engl J Med 2014; 370:1101-1110

Торговое наименование: Газива® (Gazyva®). **Международное непатентованное название:** Обинтузумаб (Obinutuzumab). **Регистрационный номер:** ЛП-002867. **Лекарственная форма.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** 1 флакон содержит действующее вещество: обинтузумаб – 1000 мг, вспомогательные вещества: L-гистидин – 57,6 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 89,6 мг, α-о-трет-бутил-L-валин дигидрат – 3632,0 мг, полисахарид 188 – 8,0 мг, вода для инъекций до 40 мл. 1 мл концентрата содержит 25 мг обинтузумаба. **Показания к применению.** В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее неслеченным хроническим лимфо-лейкозом (ХЛЛ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность (опосредуемая IgE) к обинтузумабу и к другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе. Почечная недостаточность с КК ≤30 мл/мин. **С осторожностью.** Нарушение функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Способ применения и дозы.** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилактики, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болусно нельзя! Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях, так как препарат Газива® не содержит антимикробных консервантов. Разведение препарата Газива® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом. Для введения препарата Газива® следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида. Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%). **Совместимость.** Препарат Газива® в виде раствора с концентрацией 0,4 мг/мл – 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми фильтрами из полиэфирсульфона. 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана. Раствор препарата Газива® нельзя замораживать и встряхивать. **Режим дозирования.** Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в день 1-2, день 8 и в день 15-го 28-дневного цикла и далее 1000 мг в/в в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2-6). Введение первой дозы препарата Газива® в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: день 1 – 100 мг; день 2 – 900 мг. В том случае, если во время первой инфузии (100 мг препарата Газива®) не потребуется снизить скорость или прервать введение препарата, вторую инфузию (900 мг препарата Газива®) можно проводить в тот же день. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии и обеспечить медицинское наблюдение за пациентом. Если первую инфузию пришлось прервать или изменить ее скорость, проводить вторую инфузию в тот же день нельзя. **Длительность лечения.** 6 циклов, продолжительность каждого цикла – 28 дней. **Пропуск дозы.** При пропуске запланированной дозы необходимо ввести препарат как можно раньше, не следует ждать следующего запланированного введения. Между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал. **Коррекция дозы.** Измене-

ние дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Особые указания по дозированию.** Пожилой и старческий возраст: коррекция дозы у пациентов пожилого и старческого возраста не требуется. Дети: эффективность и безопасность препарата Газива® у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Нарушение функции почек: коррекция дозы препарата Газива® у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) >30 мл/мин) не требуется. Эффективность и безопасность препарата Газива® у пациентов с КК ≤30 мл/мин не установлена. Нарушение функции печени: эффективность и безопасность препарата Газива® у пациентов с нарушением функции печени не установлены. **Побочное действие.** Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с большей частотой (разница ≥2%) на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с таковой на фоне терапии только хлорамбуцилом или на фоне комбинированной терапии хлорамбуцилом и ритуксимабом. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинской словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи. Травмы, отравления и осложнения манипуляций: очень часто – инфузионные реакции. Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения. Со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления. Со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий. Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, назофарингит, фарингит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения обмена веществ и питания: часто – синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. Нарушения со стороны лабораторных показателей: часто – снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела. Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): часто – плоскоклеточная карцинома кожи. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; часто – запор. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция. ***Частота сообщений о данных нежелательных реакциях отличалась менее чем на 2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом. Не выявлено фатальных нежелательных реакций, частота развития которых была бы выше на ≥2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.**


ГАЗИВА®
обинтузумаб

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

