

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

ОБЗОР II ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ «ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

16 декабря 2023 г., Сергиев Посад

Для цитирования: Шуваев В.А. Обзор II ежегодной научно-практической конференции в гибридном формате «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями». MD-Onco 2024;4(2):14–36. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

For citation: Shuvaev V.A. Review of the II Annual Scientific and Practical Conference in hybrid format “Diagnosis, treatment, and legal aspects in care for patients with oncohematological and orphan diseases”. MD-Onco 2024;4(2):14–36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

16 декабря 2023 г. в Сергеевом Посаде состоялась II ежегодная научно-практическая конференция в гибридном формате «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями», организованная Ассоциацией гематологов Московской области.

В ходе конференции ведущими отечественными гематологами были представлены обновленные сведения о проблемах диагностики и лечения орфанных заболеваний и злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей с рассмотрением, обсуждением клинических случаев.

Постоянное получение новых знаний и совершенствование индивидуальных компетенций — неотъемлемая часть современной практической деятельности врача-гематолога. Одним из наиболее результативных способов повышения квалификации является участие в очных мероприятиях и общение с ведущими специалистами для имплементации последних данных клинических исследований в клиническую практику и обмена опытом между различными клиническими центрами, что и было организовано на данной конференции. Ведущими специалистами были представлены 17 докладов, посвященных различным аспектам диагностики, лечения и особенностей оказания помощи при широком круге гематологических заболеваний.

Сессия конференции, посвященная онкогематологической патологии, была открыта докладом Т.А. Митиной «Современная концепция острых миелоидных лейкозов». Терапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) за последние 50 лет претерпела значительные изменения. Помимо схемы «7 + 3», появились другие эффективные схемы, хотя и старые схемы сохраняются в клинических рекомендациях. ОМЛ остается большой проблемой для нашего здравоохранения, составляя 23 % всех регистрируемых случаев лейкозов; 25 % пациентов с ОМЛ, как правило, рефрактерны к лечению, а 50 % пациентов, которые достигли ремиссии, впоследствии ее теряют. Это связано с тем, что ОМЛ — гетерогенное злокачественное заболевание крови, что

обусловлено большим количеством генных мутаций. Мутации гена *FLT3* являются наиболее частыми при данном виде лейкозов. Эти мутации вызывают постоянную активацию трансмембранной рецепторной киназы *FLT3*, что приводит к активации пролиферации и блокировке дифференцировки клеток. Описаны 2 класса мутаций в этом гене — мутация *FLT3-ITD*, которая обнаруживается приблизительно у 30 % больных ОМЛ, и *FLT-TKD*, обнаруживаемая примерно у 7 % больных ОМЛ.

Известно, что ОМЛ с наличием мутаций *FLT3-ITD* сопровождается более неблагоприятными исходами по сравнению с ОМЛ без таких мутаций. Таким образом, мутации *FLT3-ITD* следует рассматривать как маркер неблагоприятного прогноза — более короткой ремиссии, риска рецидивов и снижения общей выживаемости (ОВ). Наличие мутаций в гене *FLT3* будет связано со снижением ОВ как при впервые диагностированном ОМЛ, так и при рецидиве. Соответственно, перед врачами-гематологами стоит задача при постановке диагноза острого лейкоза, а также при каждом случае прогрессирования проводить тестирование на мутации в гене *FLT3*.

У 65 % пациентов, которые получали лечение ингибиторами тирозинкиназы, мутации в гене *FLT3* были выявлены при рецидиве. Кроме того, статус по мутации в гене *FLT3* вариабелен и может меняться в ходе течения ОМЛ. У 22 % пациентов с ОМЛ отмечаются изме-

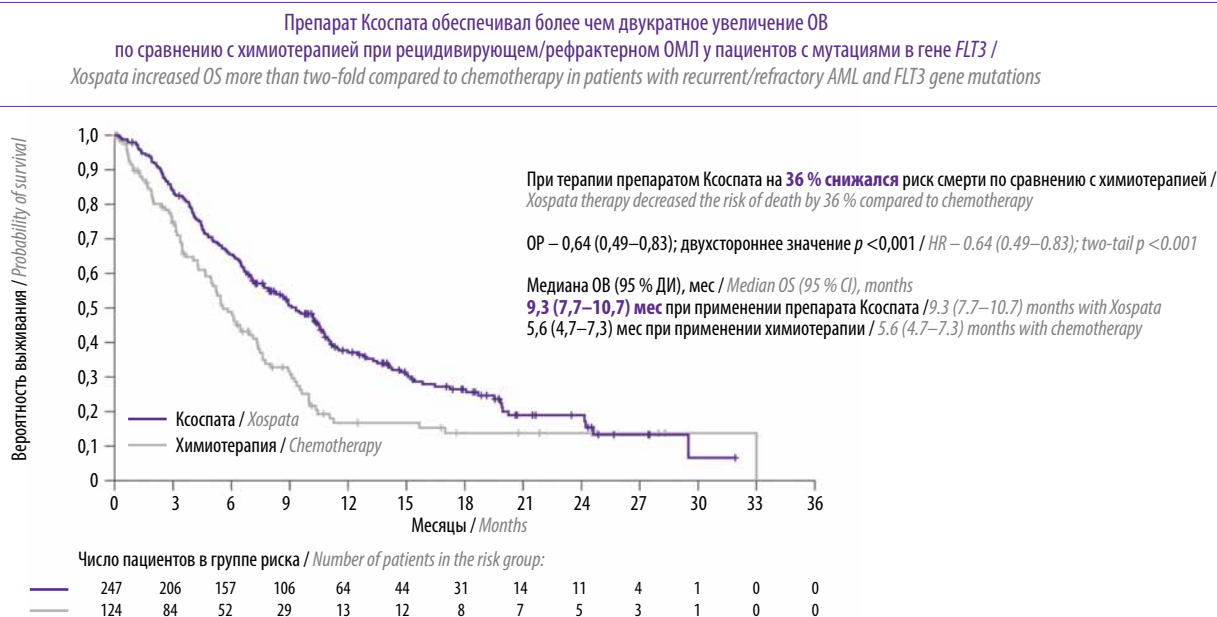
нения по наличию мутации в гене *FLT3* между постановкой диагноза и в процессе прогрессирования заболевания. У четверти пациентов, у которых при первичной диагностике была обнаружена мутация *FLT3-ITD*, к моменту развития прогрессирования заболевания уже имелись как мутации *FLT3-ITD*, так и мутации *FLT3-TKD*, т. е. опухоль постоянно мутирует. С учетом этого были разработаны таргетные препараты и методы лечения в соответствии с генетическим профилем, в частности мидостаурин, который был включен в 1-ю линию терапии *FLT3*-положительного ОМЛ и одобрен для его лечения в сочетании с химиотерапией за рубежом и в России. Эффективность такого лечения была продемонстрирована в исследовании RATIFY. Было показано, что 59 % пациентов достигают полной ремиссии. Однако включение мидостаурина в 1-ю линию терапии не увеличило частоту достижения первой ремиссии по сравнению с группой, которая получала химиотерапию с плацебо, 35 % больных оказались рефрактерны к терапии мидостаурином. Полученные результаты способствовали разработке других препаратов.

Одним из таких препаратов стал гилтеритиниб, который в настоящее время зарегистрирован для применения в качестве монотерапии у пациентов с ОМЛ с наличием мутации *FLT3* с рецидивирующим или рефрактерным течением. Препарат представляет собой низкомолекулярное вещество, которое подавляет рецепторные тирозинкиназы, в том числе *FLT3*, ингибируя сигнальные пути, тем самым ингибирует про-

лиферацию клеток, экзогенно экспрессирующих такие мутации. Исследования также показали, что гилтеритиниб вызывает апоптоз в лейкозных клетках, которые экспрессируют *FLT3-ITD*.

Эффективность этого препарата была подтверждена в исследовании фазы III ADMIRAL, в которое был включен 371 пациент с рандомизацией в соотношении 2:1 на группу терапии гилтеритинибом (120 мг/сут) и группу химиотерапии. Режим терапии был выбран до рандомизации — высокоинтенсивная или низкоинтенсивная химиотерапия (цитарабин или азацитидин в низкой дозе). Затем пациенты, которые являлись кандидатами на проведение трансплантации, получали эту опцию. В группе терапии гилтеритинибом после выполнения аллогенной трансплантации проводилась поддерживающая терапия этим препаратом. Группы пациентов были сбалансированы по возрасту, цитогенетическому статусу, количеству и типам мутаций *FLT3*.

Применение гилтеритиниба показало более чем двукратное увеличение ОВ по сравнению с химиотерапией через 12 мес наблюдения, в том числе у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Через год наблюдения 37 % больных из группы гилтеритиниба были живы, в группе химиотерапии аналогичный показатель составил 16,7 %. При терапии гилтеритинибом на 36 % снижались риск смерти по сравнению с химиотерапией, медиана ОВ в группе гилтеритиниба составила 9,3 мес по сравнению с 5,6 мес при применении какого-либо вида химиотерапии (рис. 1).



Данные по снижению риска представляют собой экстраполирование из ОР: ОР ОВ — 0,637, что соответствует 36 % снижению риска смерти при терапии препаратом Ксоспата ($100 - 64 = 36$) /
Decreased risk data are extrapolation from HR: HR OS is 0.637 which corresponds to 36 % decrease in risk of death for Xospata therapy ($100 - 64 = 36$)

Рис. 1. Результаты исследования ADMIRAL фазы III (по материалам Perl A.E et al. *N Engl J Med* 2019;381:1728–40). ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ДИ — доверительный интервал; *FLT3* — FMS-подобная тирозинкиназа 3; ОР — отношение рисков; ОВ — общая выживаемость

Fig. 1. Results of phase III clinical trial ADMIRAL (according to Perl A.E et al. *N Engl J Med* 2019;381:1728–40). AML — acute myeloid leukemia; CI — confidence interval; *FLT3* — FMS-like tyrosine kinase 3; HR — hazard ratio; OS — overall survival

Анализ ОВ путем цензурирования пациентов, получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, через год терапии показал преимущество применения гилтеритиниба, поскольку на 42,5 % снижался риск смерти по сравнению с группой химиотерапии; ~30 % пациентов были живы после трансплантации по сравнению с 8 % из группы химиотерапии. Медиана ОВ в группе гилтеритиниба составила 8,3 мес по сравнению с 5,3 мес при химиотерапии. Частота достижения противоопухолевого ответа была выше в группе гилтеритиниба: общего ответа в этой группе достигли 67,6 % пациентов, тогда как в группе химиотерапии — 25,8 %, при этом в группе гилтеритиниба отмечалось большее количество полных ответов — 54,3 % против 21,8 % в группе стандартной химиотерапии. Кроме того, было показано, что на фоне терапии гилтеритинибом снижается зависимость пациентов от трансфузий: 34,5 % пациентов стали независимыми от трансфузий в течение 56 дней после начала лечения. В группе пациентов, получавших лечение гилтеритинибом, аллогенная трансплантация костного мозга проводилась гораздо чаще, чем в группе химиотерапии, — 25,5 % против 15,3 %, при этом более 60 % пациентов в группе гилтеритиниба возобновили терапию препаратом после проведения трансплантации. У пациентов, которым была продолжена терапия гилтеритинибом, зафиксированы лучшие результаты: медиана ОВ была больше (16,2 % против 8,4 %) со снижением риска смерти на 61 %.

Нежелательных явлений (НЯ) при терапии гилтеритинибом много, однако НЯ III степени и выше отмечались не часто. В основном регистрировались диарея и артериальная гипертензия, в небольшом числе случаев (~3 %) наблюдался синдром дифференцировки. Этот синдром сопровождается пролиферацией и дифференцировкой миелоидных клеток и при отсутствии должных мероприятий носит жизнеугрожающий характер. При подозрении на синдром дифференцировки должны применяться стандартные методы терапии (глюкокортикоиды с адаптацией дозы), при развитии тяжелых форм данного синдрома терапию гилтеритинибом следует прервать, после купирования синдрома терапия может быть возобновлена.

Гилтеритиниб — таблетированный препарат, который принимают 1 раз в сутки в дозе 120 мг (3 таблетки) независимо от приема пищи. Терапия может проводиться в амбулаторных условиях. В нашей стране данный препарат применяли в основном в клинических исследованиях и в рамках программы раннего клинического доступа, в настоящее время он постепенно входит в обычную клиническую практику.

Следующим был доклад «Опыт применения ибрутиниба у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в Московской области». Ингибиторы тирозинкиназы Брутона вошли в рутинную клиническую практику достаточно давно (в 2016 г.). Согласно рос-

сийским клиническим рекомендациям, эти препараты включаются в схемы лечения, при этом рекомендуется использование ибрутиниба в 1-й линии при высоком цитогенетическом риске и свободное использование этих препаратов при 1-м и 2-м рецидивах. В Московской области достаточно препаратов ибрутиниба, акалабрутиниба и венетоклакса, и большое число пациентов уже получают такую терапию. Эффективность ибрутиниба при рефрактерности или рецидивирующем течении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) была доказана в клинических исследованиях.

В исследовании HELIOS были включены пациенты с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов, ранее получавшие лечение, которые были рандомизированы на 2 группы — терапии ибрутинибом в сочетании с бендамустином и ритуксимабом и плацебо с бендамустином и ритуксимабом. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Пациентов из группы плацебо в случае прогрессирования переводили на лечение ибрутинибом. Добавление ибрутиниба к бендамустину и ритуксимабу показало лучшие результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ у больных ХЛЛ. Медиана ВБП в группе ибрутиниба составила 65 мес против 14 мес в группе плацебо. Обе группы лечения не достигли медианы ОВ, но кривые выживаемости были лучше в группе ибрутиниба. Частота достижения противоопухолевого ответа составила 87 % против 66 % в группе бендамустина и ритуксимаба. Частота полных ответов увеличивалась со временем в группе ибрутиниба с 21,5 до 38,1 % — при промежуточном анализе и 40,8 % — при заключительном анализе. Доля пациентов с неопределяемой минимальной остаточной болезнью (МОБ) в крови и костном мозге составила 28,7 %, этот результат был сопоставим с результатами 3-летнего анализа, где данный показатель составил 26,3 %, т. е. пациенты не теряли достигнутого МОБ-отрицательного статуса.

Исследование RESONATE также включало пациентов с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: в одной группе пациенты получали ибрутиниб, в другой — моноклональное антитело офатумумаб в стандартных дозах. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными конечными точками — частота объективного ответа и безопасность. Частота наступления ремиссии при лечении ибрутинибом составила 91 %, при этом доля больных с наилучшим ответом (полным) составила 11 %. Ибрутиниб продемонстрировал значимое преимущество в ВБП над моноклональным антителом — медиана 44 мес против 8 мес в группе офатумумаба. Медиана ВБП в группе пациентов с наличием неблагоприятных цитогенетических рисков, например с del17p, была такой же, как в общей группе лечения

ибрутинибом, — 44 мес, тогда как в группе офатумумаба этот показатель составил 8 мес. Использование ибрутиниба показало преимущество при назначении его пациентам, которые имеют комплексный кариотип, и пациентам с немутированным статусом тяжелых цепей иммуноглобулинов. Графики ОВ пациентов с мутированным и немутированным статусом иммуноглобулинов при лечении ибрутинибом практически совпадают. Медианы ОВ в группах исследования были схожи: 67,7 мес — в группе ибрутиниба, 65,1 мес — в группе офатумумаба.

При оценке безопасности применения ибрутиниба было зафиксировано, что на фоне лечения у больных развивались фибрилляция предсердий (12 %, при этом большинство пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска) и артериальная гипертензия (21 % при медиане возникновения 13,8 мес).

Следует отметить, что существует зависимость эффективности ибрутиниба от сроков назначения. При назначении препарата в 1-й линии терапии результаты наилучшие (практически с параллельной кривой выживаемости). Количество линий предшествующей терапии закономерно прогрессивно снижает показатели выживаемости.

Опыт применения ибрутиниба в реальной клинической практике был изучен в глобальной программе адресной помощи, при этом были показаны схожие результаты с исследованием REASONATE. Медиана

ВБП в общей когорте составила 35 мес и не зависела от условий лечения (клиническое исследование или общая практика).

Ибрутиниб демонстрирует более высокую эффективность в любой линии терапии ХЛЛ по сравнению с любыми другими видами лечения.

Проведена оценка влияния наличия сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость при лечении ибрутинибом. Среди пациентов, ранее не получавших лечения, и больных с резистентной/рецидивирующей формой ХЛЛ у 80,0 и 74,1 % имелись ранее диагностированные сердечно-сосудистые заболевания. Наличие данной патологии по результатам анализа никак не влияло на исходы лечения ибрутинибом (рис. 2). Частота наступления НЯ не имела значимой разницы между первичными и предлеченными пациентами. У 30 % больных в течение года наблюдался хотя бы 1 эпизод инфекции средней степени тяжести. Новых «сигналов» в отношении безопасности не выявлено.

В настоящее время в Московской области ибрутиниб получают не только больные ХЛЛ, но и пациенты с мантийноклеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой из малых лимфоцитов, лимфомой маргинальной зоны. Большую часть ($n = 64$) составляют пациенты с ХЛЛ. У всех пациентов фоне на терапии ибрутинибом получен ответ. Наиболее часто ибрутиниб назначался в качестве 3-й линии терапии, но использовался и в других линиях —

Среди пациентов, ранее не получавших лечения, и пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой заболевания у 80,0 и 74,1 % соответственно имелись ранее диагностированные ССЗ, сохраняющиеся на момент начала терапии ибрутинибом / Among treatment-naïve patients and patients with recurrent/refractory disease, 80.0 and 74.1 % respectively had previously diagnosed CVDs persisting at the start of ibrutinib therapy

Наличие или отсутствие ранее диагностированных ССЗ не влияет на клинический исход / Presence or absence of previously diagnosed CVDs does not affect clinical outcome

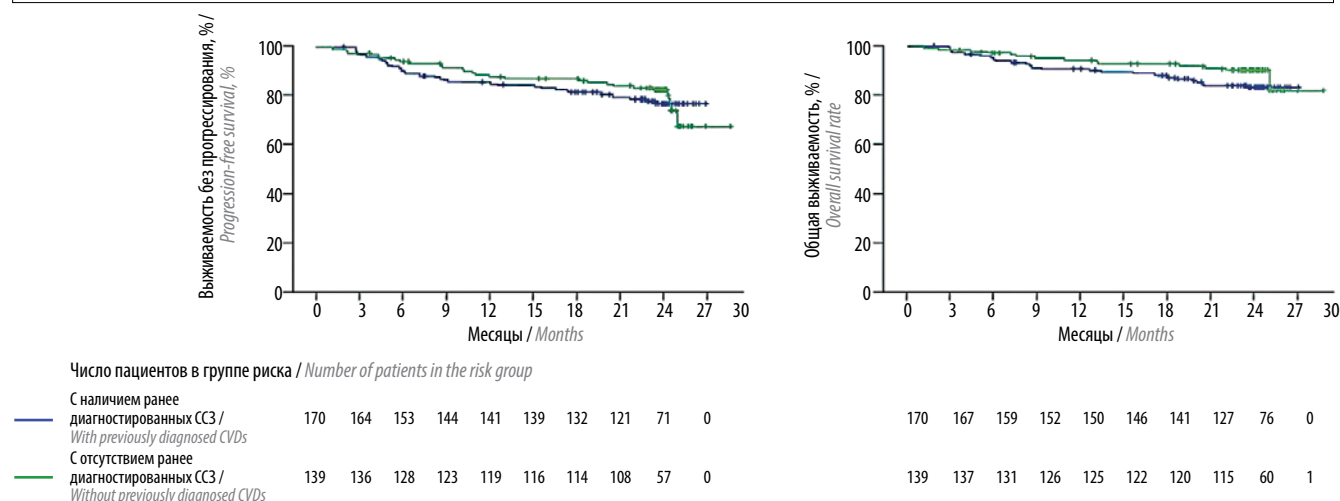


Рис. 2. Влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом при лечении ибрутинибом (данные из итальянского исследования EVIDENCE)

Fig. 2. Impact of cardiovascular disease (CVD) on survival in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (data from an Italian trial EVIDENCE)

от 1-й до 5-й. В настоящее время имеется тренд на как можно более раннее включение ибрутиниба в терапию ХЛЛ. Сейчас существует возможность проводить всем пациентам скрининг цитогенетических факторов риска; из представленной когорты 11 (17 %) пациентов имеют признаки высокого генетического риска. Ответы на терапию почти у всех пациентов даже в этой подгруппе достаточно хорошие (у 2 пациентов ответ не оценен). НЯ, требующие оказания медицинской помощи, в том числе с госпитализацией, возникли у 11 (8 %) из 130 пациентов, фибрилляция предсердий — у 5 (3,8 %), при этом у большей части этих пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, 2 пациента перенесли геморрагический синдром, кровотечение и инфекцию.

Доклад «Возможности применения таблетированных форм лекарственных препаратов для терапии миелопролиферативных заболеваний в условиях стационара» был представлен **Ю.П. Мартыновой**. Система лекарственного обеспечения состоит из 2 сегментов: стационарный и амбулаторный. Амбулаторный сегмент обеспечивается лекарственными препаратами за счет средств федерального бюджета, бюджета субъекта Российской Федерации. Стационарный сегмент обеспечивается и контролируется фондами обязательного медицинского страхования. Динамика изменений количества тарифов онкологических клинико-статистических групп (КСГ) с 2020 по 2023 г. демонстрирует достаточно значимый прирост от 3 в 2020 г. до 13 — в круглосуточном стационаре и до 16 — в дневном стационаре, также прирост произошел за счет диагностических КСГ.

Докладчик сообщила об основных изменениях в программе государственных гарантий в терапии злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной ткани в 2023 г.:

- 1) количество онкогематологических КСГ в круглосуточном и дневном стационарах не изменилось;
- 2) нормативы объемов в круглосуточном стационаре снизились, в дневном стационаре увеличились;
- 3) увеличилась стоимость случаев для дневного и круглосуточного стационаров;
- 4) увеличилась стоимость КСГ со злокачественными новообразованиями без специального противоопухолевого лечения;
- 5) сохранены сроки диагностики и сроки оказания медицинской помощи.

Программа государственных гарантий устанавливает порядок обеспечения препаратами в рамках обязательного медицинского страхования и сроки оказания медицинской помощи: при подозрении на онкологический процесс пациент должен попасть к специалисту в течение 3 рабочих дней; на проведение диагностических, лабораторных и инструментальных исследований выделяется 7 рабочих дней; сроки установления диспан-

серно-динамического наблюдения при подтверждении онкологического диагноза — 3 рабочих дня; пациенту должна быть начата терапия в течение 7 рабочих дней с момента установления онкологического диагноза. С учетом этого следует продумывать маршрутизацию пациента и определять каналы, по которым он будет получать терапию.

Существуют определенные тарифы, и классификация критериев для онкогематологических КСГ строится по определенному принципу: в зависимости от количества дней пребывания пациента (для круглосуточного стационара — 3 уровня, для дневного стационара — 4 уровня) и в зависимости от применяемого препарата — вне перечня международных непатентованных наименований (МНН) и по перечням «24 МНН» (для круглосуточного стационара), а также «21 МНН» (для дневного стационара). Таким образом, при определении маршрутизации пациента после подтверждения диагноза необходимо сразу понимать, будет ли препарат для лечения из отдельного перечня, или нет. Соответственно, тарифы КСГ будут формироваться исходя из этих критериев.

Миелофиброз — тяжелое жизнеугрожающее заболевание, 5-летняя выживаемость при котором ниже, чем при ОЛЛ и ХЛЛ, миеломе и неходжкинской лимфоме. Раннее начало применения руксолитиниба приводит к более раннему достижению контроля гематокрита и снижению бремени аллеля *JAK2V617F*, меньшему количеству флеботомий. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями. В настоящее время существуют Клинические рекомендации «Ph-негативные миелопролиферативные заболевания» от 2020 г., согласно которым показанием к плановой госпитализации является обследование пациента с высоким риском геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций, но это зависит от того, на каком этапе осуществляется обследование пациента (если диагноз заболевания подтвержден, то пациента госпитализируют в стационар и проводят дополнительную гемотрансфузионную терапию и необходимые дополнительные инвазивные манипуляции). Частыми причинами госпитализации являются анемический синдром при тяжелой анемии, хирургическое лечение, осложнения проводимой терапии, коррекция проводимой терапии и смена проводимого медикаментозного лечения. Показания к экстренной госпитализации — инфаркт селезенки, анемический синдром, гемолитические анемии, геморрагический синдром III–IV степени, тромбоцитопения, острые тромбозы и бластный криз. Также следует учитывать, что в некоторых случаях необходим подбор индивидуальных доз препаратов. Что касается руксолитиниба, согласно инструкции по применению препарата необходимо дозирование в зависимости от уровня тромбоцитов.

Приведен пример возмещения затрат на терапию руксолитинибом в системе обязательного медицинского страхования (см. таблицу). КСГ оплачиваются в зависимости от количества дней пребывания пациента в круглосуточном или дневном стационаре. Размер тарифа КСГ полностью покрывает стоимость случая для круглосуточного стационара с учетом стоимости лекарственного препарата и затрат медицинской организации, что приводит к экономии бюджета. Это экономически выгодно для круглосуточного стационара, для дневного стационара стоимость случая не столь «привлекательна», есть варианты рентабельности для низких дозировок и непродолжительных сроков лечения — до 10 дней (см. таблицу).

Докладчик представила данные о работе гематологической службы КОД № 1 Минздрава Краснодарского края. Гематологическая служба включает 2 отделения, количество коек в стационаре — 90, в дневном стационаре — 20 (работает в 2 смены). Число пациентов, пролечившихся в дневном стационаре в 2023 г., составило 14 чело-

век, число пациентов, получающих руксолитиниб, — 5. Самым частым показанием для госпитализации является анемический синдром. Важно предоставить пациенту возможность лечения в случае, если в системе льготного лекарственного обеспечения возник дефицит, в таких случаях осуществляется госпитализация пациентов, чтобы обеспечить непрерывность лечения и избежать синдрома «отмены». Используемый номер КСГ — ds19.074, средняя продолжительность лечения — 25 дней, стоимость лечения является дефицитной, среднее количество госпитализаций на 1 пациента в данном учреждении — 1. Таким образом, наличие тарифов позволяет проводить терапию нуждающимся пациентам в условиях стационара необходимыми таблетированными препаратами. Лечение в условиях дневного и круглосуточного стационаров дает возможность динамического наблюдения и коррекции/смены терапии при необходимости. В условиях ограниченного бюджета наличие нескольких каналов финансирования позволяет обеспечить непрерывную терапию пациентов.

*Возмещение затрат на терапию руксолитинибом в системе обязательного медицинского страхования в 2023 г.**

*Reimbursement ruxolitinib therapy costs in the compulsory medical insurance system in 2023**

Клинико-статистическая группа Clinical statistical group		Длительность госпитализации, дней Hospital stay, days	Коэффициент затрато- емкости Input intensity ratio	Доля зарботной платы, % Percentage of salary, %	Стоимость случая, руб. Case cost, rubles
Круглосуточный стационар (руксолитиниб входит в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов «24 МНН») Day and night hospitalization (ruxolitinib is included in the list of expensive pharmaceuticals "24 INN")					
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 4) MN DT per the list (l. 4)	st19.100	0—10	13,88	0,0634	360 442
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 5) MN DT per the list (l. 4)	st19.101	11—20	16,87	0,1939	438 088
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 6) MN DT per the list (l. 4)	st19.102	21—30	20,32	0,2964	527 679
Дневной стационар (руксолитиниб входит в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов «21 МНН») Day patient facility (ruxolitinib is included in the list of expensive pharmaceuticals "21 INN")					
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 1) MN DT per the list (l. 4)	ds19.071	0—3	4,04	6,02	60 718
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 2) MN DT per the list (l. 4)	ds19.072	3—10	5,28	19,12	79 354
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 3) MN DT per the list (l. 4)	ds19.073	11—20	7,46	31,71	112 117
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 4) MN DT per the list (l. 4)	ds19.074	21—30	11	41,49	165 320

*Согласно Постановлению Правительства России от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов».

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования; ЛКТ — лекарственная терапия; ур. — уровень; МНН — международное непатентованное наименование.

*According to the Decree of the Government of the Russian Federation from 29.12.2022 No. 2497 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2023 and the planned period of 2024 and 2025".

Note. MN — malignant neoplasms; DT — drug therapy; l. — level; INN — international non-proprietary name.

Д.И. Шихбабаева представила доклад «Истинная полицитемия: диагностика и современные подходы к терапии. Опыт терапии руксолитинибом в Московском городском гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина».

Впервые истинную полицитемию (ИП) описал французский терапевт Луи Анри Вакез, и впоследствии она длительное время называлась болезнью Вакеза. В 1903 г. несколько случаев были описаны Уильямом Ослером. В 1951 г. Уильям Дамешек включил ИП в свою концептуальную классификацию миелопролиферативных заболеваний наряду с миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией. В 1967 г. была создана группа PVSG (Polycythemia Vera Study Group), а в 1970 г. в практику лечения ИП были внедрены гидроксимочевина и мелфалан. Прорыв в диагностике миелопролиферативных новообразований произошел в 2005 г., когда была открыта мутация *JAK2V617F*, а чуть позже были открыты мутации в экзоне 12 гена *JAK2*, характерные для ИП. В 2014 г. для лечения ИП был зарегистрирован руксолитиниб.

Эпидемиологических данных о заболеваемости миелопролиферативными новообразованиями и ИП немного, доверие вызывают данные из шведских регистров. Заболеваемость ИП, по результатам популяционного исследования в Швеции (6281 пациент с миелопролиферативными новообразованиями, 2000–2014 гг.), составила 1,48 на 100 тыс. населения в год. Также есть данные о 10-летней динамике заболеваемости ИП по Санкт-Петербургу: ежегодная первичная заболеваемость варьировала от 0,5 до 1,15 и в среднем составила 0,83 случая на 100 тыс. населения в год.

Действующие диагностические критерии были обновлены Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г. и существенно не изменились по сравнению с редакцией 2016 г. Большие критерии:

- уровень гемоглобина >165 г/л у мужчин и >160 г/л у женщин или гематокрит >49 г/л у мужчин и >48 г/л у женщин;
- при биопсии — трехростковая гиперплазия (панмиелоз), увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза;
- мутации *JAK2V617F* или в экзоне 12 гена *JAK2*.

Малый критерий: концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений.

Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех 3 больших критериев или первых 2 больших и малого критерия. Возможны сложности с постановкой диагноза в случае маскированной ИП, дебютирующей с портальных тромбозов, когда уровень гемоглобина может быть немного меньше диагностического критерия, однако данные трепанобиопсии, показатели эритропоэтина и обнаружение мутации *JAK2* помогают в верной постановке диагноза.

Практически у всех пациентов с ИП выявляется мутация гена *JAK2* в экзоне 14 либо 12. Клиническое течение заболевания у пациентов с мутацией в экзоне 12 не отличается от такового у больных с мутацией в экзоне 14, однако есть некоторые особенности — доминирующий эритроидный миелопоэз, субнормальный уровень эритропоэтина, а также более молодой возраст на момент постановки диагноза. Прогноз у пациентов с мутацией в экзоне 12 не отличается от такового при мутации *JAK2V617F* в экзоне 14. Клиническая симптоматика при ИП представлена микро-сосудистыми нарушениями, которые могут проявляться в виде головных болей, аквагенного кожного зуда, типичного для ИП, зрительных нарушений, загрудинных болей, эритро мелалгий. К более значимым проявлениям относятся тромботические осложнения — инсульты, инфаркты, тромбофлебиты, портальные тромбозы, с которых ИП может дебютировать. Спленомегалия встречается в дебюте заболевания у 36 % пациентов, опухолевая интоксикация — у 14 %, тромботические события — у 25 %, значимые кровотечения — у 4 %. Тромбозы при ИП имеют некоторые особенности: в целом с тромбозами сталкивается треть пациентов, у 3/4 из них наблюдаются артериальные тромбозы, у 1/4 — венозные. Пациенты, у которых ИП диагностирована в молодом возрасте, имеют повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (которые служат причиной 45 % всех смертей при ИП) по сравнению с общей популяцией.

Основная задача при лечении ИП — предупреждение тромботических событий. Патогенез тромбозов при ИП определяется прежде всего наличием мутации в гене *JAK2*. В основе патогенеза этих тромбозов лежат повышенная агрегация лейкоцитов/тромбоцитов, эндотелиальная активация, гиперэкспрессия молекул активации и адгезии неопластическими клетками. Большинство этих факторов объясняют локализацию тромбозов при ИП, особенно в портальной системе. Основные факторы, влияющие на развитие тромботических событий, — возраст, наличие тромбозов в анамнезе. Используемая в клинической практике шкала R. Marchioli включает такие факторы риска, как возраст >60 лет и/или тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые события, а также курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия. Кроме того, отдельные авторы выделяют лейкоцитоз как фактор риска развития тромботических событий. Факторы риска повторного тромбоза — возраст >60 лет, а для пациентов моложе 60 лет — лейкоцитоз в период первого тромбоза. Также известно, что гематокрит >45 % — значимый маркер развития тромботических событий, и нормализация его уровня является целью лечения.

В одной из последних публикаций А. Tefferi и соавт. (Leukemia 2021;35(12):3339–51) представили достаточно

ясный и простой алгоритм диагностики ИП в клинической практике. Авторы рекомендуют исследовать сразу экзоны 12 и 14 гена *JAK2*. Как отметила докладчик, в собственной практике сначала оценивается экзон 14, и если мутация не обнаружена, то экзон 12. Кроме того, для диагностики важна оценка уровня эндогенного эритропоэтина. Если мутация в гене *JAK2* не обнаружена и уровень эритропоэтина нормальный, диагноз ИП маловероятен, но не следует забывать о возможных случаях вторичного эритроцитоза. Если мутации отсутствуют и уровень эритропоэтина низкий, то желательно исследовать мутации генов эритропоэтина, однако это возможно далеко не во всех генетических лабораториях. При выявлении мутации в гене эритропоэтина и отсутствии мутаций в гене *JAK2* и значимых причин вторичного эритроцитоза рекомендуется выполнение секвенирования следующего поколения. В том случае, если выявлена мутация гена *JAK2* и уровень эритропоэтина нормальный, а уровень аллельной нагрузки мутации $<1\%$, диагноз ИП вероятен, но не настолько, как если бы уровень аллельной нагрузки был $>1\%$. Тем не менее, как и в случае сниженного уровня эритропоэтина, выполняется гистологическое исследование костного мозга, также рекомендуется проведение цитогенетического исследования клеток костного мозга.

Принято считать, что ОВ пациентов с ИП не отличается от показателей в общей популяции, однако это вероятно только при отсутствии тромботических событий. По данным одного из американских регистров с большим количеством пациентов (>10 тыс.), 5-летняя ОВ составила 88% , а медиана ОВ — 11,9 года. По данным шведского исследования, ОВ пациентов с ИП была ниже в сравнении с общей популяцией. При этом важным фактором является возраст, а независимыми от возраста факторами, влияющими на ОВ, — лейкоцитоз, венозные тромбозы и аномальный кариотип. Кроме того, есть факторы, которые влияют на лейкоэмическую трансформацию ИП, которая происходит в небольшом числе случаев ($2,3\%$ к 10 годам, $5,5\%$ — к 15 годам), — пожилой возраст, аномальный кариотип, лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$, предшествующее лечение пипоброманом и хлорамбуцилом, но не гидроксикарбамидом или бусульфаном. Также шкала прогноза MIPSS-PV включает такой фактор, как мутация *SRSF2*, который оценивается в 2 балла, и другие факторы: возраст >67 лет — 3 балла, лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ — 2 балла, аномальный кариотип — 1 балл; комбинация факторов определяет ОВ при ИП. При наличии большого количества факторов (≥ 5) медиана ОВ составляет от 4 до 6 лет.

В исследовании N. Gangat и соавт. (Blood Cancer J 2022;12:44) оценивали влияние цитогенетических изменений на выживаемость у более 1000 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, в том числе у 196 больных с ИП. Было доказано значимое

влияние аномального кариотипа на общую, безлейкозную и безфиброзную выживаемость. Таким образом, у пациентов с ИП следует проводить цитогенетическое исследование. На развитие фиброза влияет наличие лейкоцитоза $>15 \times 10^9/\text{л}$, кроме того, есть данные о том, что уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F* $>50\%$ также может быть значим для развития фиброза.

По вопросу выбора тактики лечения пациентов с ИП представлен алгоритм, рекомендуемый A. Tefferi и соавт., а также опыт Московского городского гематологического центра. При низком риске тромбозов (возраст <60 лет и отсутствие тромбозов в анамнезе) данные авторы рекомендуют рассмотреть двукратный прием аспирина. Докладчик отметила, что, если у пациента есть сердечно-сосудистые риски, лейкоцитоз, персистирующие микрососудистые нарушения, в обычной практике используется аспирин в однократной дозировке. Также для таких пациентов рекомендуется рассмотреть терапию пегилированными интерферонами в следующих случаях: потребность в частых гемоэкспузиях (чаще 1 раза в 3 мес), кожный зуд, симптоматическая спленомегалия, персистирующие микрососудистые нарушения. При высоком риске, если пациент старше 60 лет или имеет тромбозы в анамнезе, предпочтительно использовать гидроксикарбамид в стартовой дозе 500 мг 2 раза в сутки. При наличии артериальных тромбозов в анамнезе необходимо рассмотреть двукратный прием аспирина, а в случае венозных тромбозов добавить антикоагулянты. В случае, если констатирована резистентность или непереносимость терапии гидроксикарбамидом, рассматривается терапия интерфероном либо в этом алгоритме терапия бусульфаном или руксолитинибом.

Для оценки эффективности гидроксикарбамида или интерферона в Московском городском гематологическом центре используются критерии клинкогематологического ответа на терапию. Полный ответ — снижение гематокрита $<45\%$, нормализация уровней тромбоцитов и лейкоцитов, нормальные размеры селезенки, отсутствие симптомов заболевания. Частичный ответ — если есть соответствие одному или более, но не всем критериям полного ответа. Остальные варианты — это отсутствие ответа.

Представляет интерес исследование генетических характеристик у пациентов с ИП и резистентностью к гидроксикарбамиду, проведенное A. Alvarez-Larrán и соавт. (Leukemia 2021;35(2):623–7). Сейчас все большее значение придается изучению дополнительных генетических характеристик. В данном исследовании пациентов разделили на несколько групп в зависимости от видов мутаций: гомозиготные и гетерозиготные мутации *JAK2*, мутации гена *TP53*, группа с более чем 1 мутацией в генах эпигенетической регуляции. По результатам исследования не получено существен-

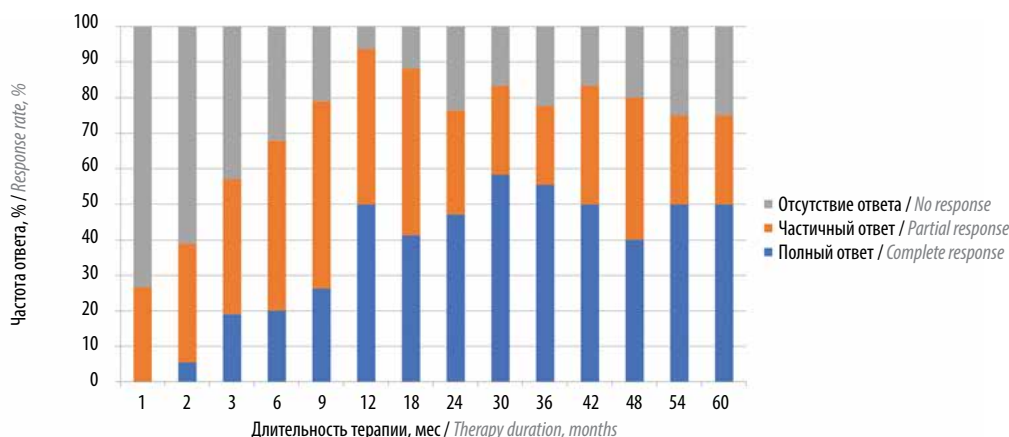


Рис. 3. Частота ответа при терапии руксолитинибом у пациентов с истинной полицитемией ($n = 31$). Данные Московского городского гематологического центра

Fig. 3. Response rate on Ruxolitinib therapy in patients with polycythemia vera ($n = 31$). Data from the Moscow City Hematology Center

ных различий, за исключением пациентов с гомозиготными и гетерозиготными мутациями гена *JAK2*. Вероятность развития миелофиброза оставалась низкой только у пациентов с гетерозиготной мутацией гена *JAK2*. У 27 % пациентов молекулярные группы, выделенные при постановке диагноза, изменились во время констатирования резистентности, что подчеркивает важность проведения исследования у пациентов, получающих циторедуктивное лечение.

Основные исследования таргетной терапии при ИП — RESPONSE и MAJIC-PV. В исследовании RESPONSE у 77 % пациентов получен ответ на терапию руксолитинибом, контроль гематокрита достигнут у 60 % пациентов при терапии руксолитинибом против 20 % на наилучшей доступной терапии, уменьшение размеров селезенки достигнуто соответственно у 38 % против 1 %, а улучшение симптомов наблюдалось у 49 % пациентов против 5 %.

В Московском городском гематологическом центре терапию руксолитинибом получает 31 пациент, медиана возраста на момент верификации диагноза — 56 лет. Длительность заболевания составила 74 мес, у 16 % пациентов в анамнезе были тромботические события. Медиана возраста на момент начала терапии руксолитинибом составляла 64 года. Наличие симптомов опухолевой интоксикации имелось у 19 % пациентов, спленомегалия наблюдалась у 50 %, в том числе массивная (>10 см) — у 16 %. Медиана длительности терапии составила 23 мес. Есть пациенты, которые получают терапию руксолитинибом >5 лет. Частота ответа нарастает в процессе терапии и достигает максимума к 6 мес терапии (рис. 4).

Полный клинко-гематологический ответ был достигнут у 32 % пациентов, частичный ответ — у 36 %, отсутствие ответа наблюдалось у 26 % пациентов,

которым назначался либо гидроксикарбамид, либо интерферон. Одной пациентке терапия была отменена в связи с отсутствием ответа, у 1 пациентки наступила смерть от другого заболевания. ОВ к 5 годам наблюдения составила 96 %, ВВП — 86 % к 1 году наблюдения и 61 % — к 5 годам.

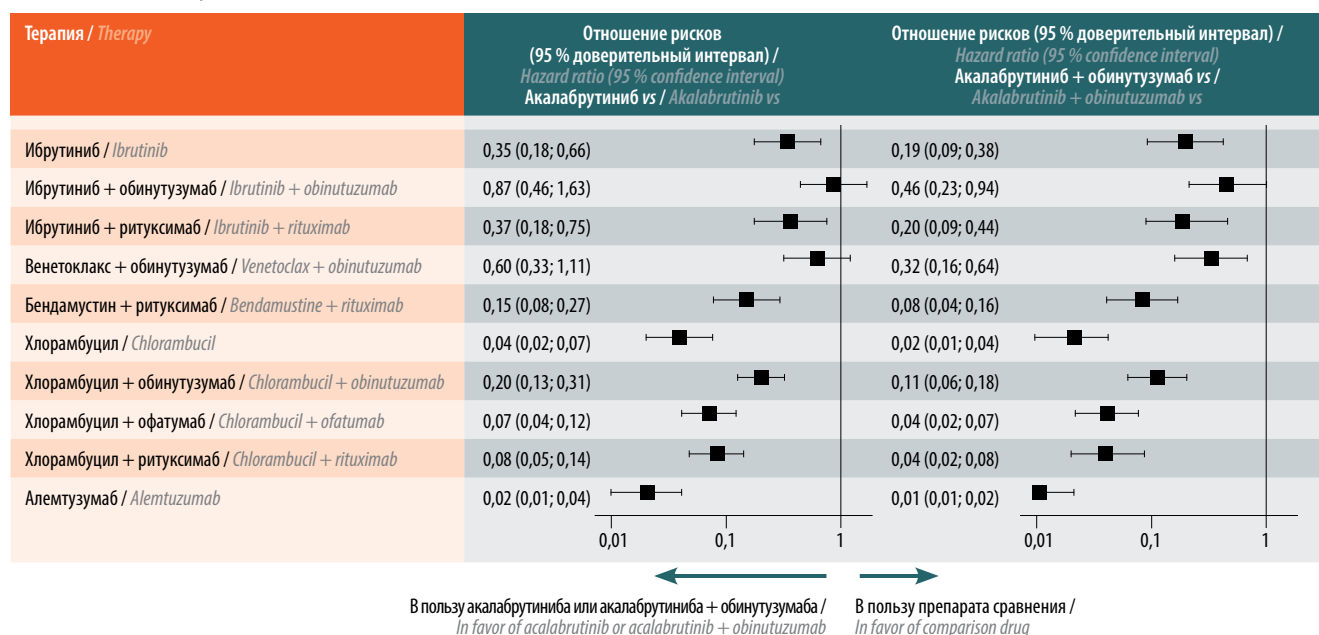
Представлен клинический случай пациентки 62 лет с выраженным кожным зудом. Диагноз ИП был подтвержден при гистологическом исследовании, установлена высокая группа риска. Пациентке был назначен гидроксикарбамид, достигнут частичный клинко-гематологический ответ, однако сохранялся выраженный кожный зуд без эффекта от применения различных препаратов (атаракс, тералиджен, амитриптилин). На фоне терапии руксолитинибом в дозе 20 мг/сут у пациентки достигнут полный гематологический ответ и купирован кожный зуд. Данный случай показывает, что достижение гематологических показателей не всегда определяет эффективность терапии, не менее важным является качество жизни.

Доклад «Непрерывная терапия против фиксированной у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ» представлен **С.Г. Захаровым**. ХЛЛ — В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. Медиана возраста на момент установления диагноза — 62 года, у 89 % пациентов на момент установления диагноза имеется какое-либо сопутствующее заболевание. В настоящее время проводится эффективное лечение ХЛЛ, но полное излечение пока невозможно. Факторы риска, которые следует учитывать при назначении терапии ХЛЛ: гипертензия, заболевания коронарных сосудов, заболевания сердца, ревматологические заболевания. Согласно новым рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (версия 1.2024) для пациентов с ХЛЛ без делеции 17p, мутации *TP53* пред-

Значительное преимущество применения комбинации акалабрутиниб + обинутузумаб по показателю **выживаемости без прогрессирования** по сравнению со всеми схемами сравнения / **Significant benefit** of using *acalabrutinib + obinutuzumab* combination for **progression-free survival** compared to all comparison schemes

Анализ продемонстрировал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования при применении акалабрутиниба в монорежиме по сравнению с большинством схем сравнения / Analysis showed significant improvement in progression-free survival for *acalabrutinib* monotherapy compared to the majority of comparison schemes

Анализ А / Analysis A



Анализ В / Analysis B

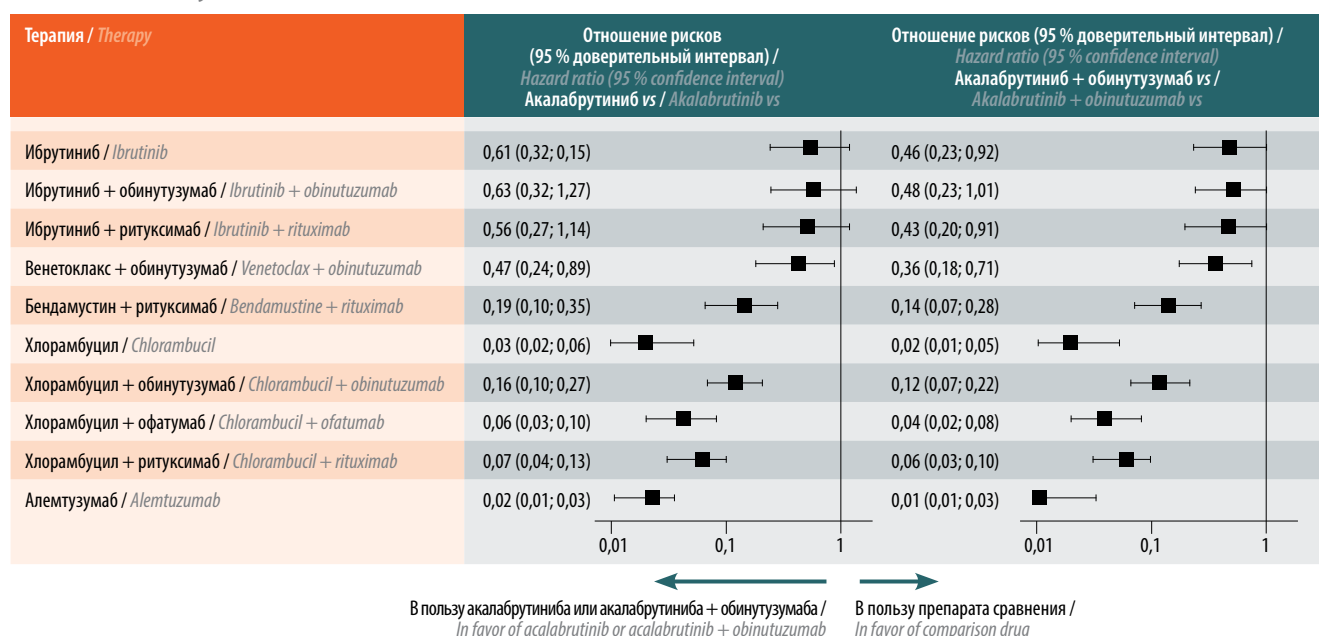


Рис. 4. Данные сетевого метаанализа: сравнение эффективности лекарственных средств в 1-й линии терапии хронического лимфолейкоза (Davids M.S. et al. Clin Ther 2020;42(10):1955–74.e15)

Fig. 4. Data from a network meta-analysis: comparison of the effectiveness of drugs in the first line of chronic lymphocytic leukemia treatment (Davids M.S. et al. Clin Ther 2020;42(10):1955–74.e15)

почтительными режимами категории 1 являются акалабрутиниб ± обинутузумаб, венетоклак с обинутузумабом либо занубрутиниб. Остальные схемы рассматриваются во 2-ю очередь или для отдельных случаев. В 2024 г. для лечения ХЛЛ с делецией 17p, мутацией *TP53* также назначаются вышеуказанные схемы.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями при наличии показаний к лечению по критериям IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) (2018) в случае обнаружения делеции 17p либо мутации *TP53* при комплексном кариотипе пациент получает венетоклак с ибрутинибом, без комплексного кариотипа — акалабрутиниб ± обинутузумаб. При немутированном статусе пациентам рекомендовано назначать акалабрутиниб ± обинутузумаб, при мутированном статусе и возрасте пациента <55 лет — программы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) либо BR (бендамустин, ритуксимаб), при возрасте >55 лет возможна таргетная терапия акалабрутинибом в комбинации с обинутузумабом.

В Московской области на данный момент 54 пациента получают акалабрутиниб, в том числе 8 пациентов — в 1-й линии терапии ХЛЛ; 12 пациентов переведены с терапии ибрутинибом из-за НЯ, связанных с данным препаратом (чаще всего фибрилляция предсердий, а также геморрагический синдром, диарея, выраженная головная боль, одышка, нарушение функции почек и др.); 34 пациента — с рецидивами ХЛЛ, развившимися после полихимиотерапии (RFC, RB и др.).

Выбор акалабрутиниба для 1-й линии терапии основан на результатах исследования ELEVATE-TN. В данное исследование включали пациентов с ХЛЛ, получающих акалабрутиниб и обинутузумаб, либо акалабрутиниб в виде монотерапии, либо обинутузумаб с хлорамбуцилом. Пятилетняя ВБП при использовании комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба составила 84 %, акалабрутиниба в монорежиме — 72 %, ВБП для комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом составила 21 % с медианой 27,8 мес. ОВ при медиане продолжительности наблюдения 60 мес для комбинированной терапии акалабрутинибом и обинутузумабом составила 90 %, для монотерапии акалабрутинибом — 84 %, для комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом — 82 % с общей частотой ответа 96, 90 и 83 % соответственно. При анализе результатов в группах с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* 5-летняя ВБП при терапии комбинацией акалабрутиниба и обинутузумаба составила 71 %, ВБП при монотерапии акалабрутинибом была аналогична (71 %), т. е. добавление обинутузумаба к акалабрутинибу у больных с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* не влияло на показатель ВБП. Профиль безопасности был сравним в группах исследования.

Изменения в современных подходах к 1-й линии терапии ХЛЛ в настоящее время связаны с токсичностью терапии и коморбидностью пациентов. Режим FCR является терапией выбора для молодых пациентов и связан с высокой частотой нейтропении (84 %) и инфекций (39 %), режим BR чаще используется у пациентов старше 65 лет, но также имеет эти побочные эффекты — нейтропения (59 %) и инфекции (25 %). У 46 % пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ определяется сопутствующая патология, кроме того, у пациентов из группы высокого риска часто отсутствует ответ на иммунохимиотерапию. Примерно у половины пациентов с ХЛЛ отсутствует эффект от ранее стандартного лечения, и им показан тот или иной вид таргетной терапии.

Преимущество таргетной терапии перед иммунохимиотерапией было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях (E1912, MURANO, ELEVATE-TN). Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона позволяет получить ВБП 79–93 % на 24-м месяце наблюдения, т. е. более эффективно в сравнении с иммунохимиотерапией (31–74 %) (исследования REASONATE-2, ALLIANCE, ILLUMINATE, ELEVATE-TN).

Почему не фиксированная терапия? Пятилетняя ВБП в исследовании ELEVATE-TN составила 84 % в общей группе и 71 % — в группе высокого цитогенетического риска. При терапии венетоклаксом и обинутузумабом в исследовании CLL14 5-летняя ВБП составила 63 %. Аналогичны результаты по частоте НЯ. Комбинация венетоклакса и обинутузумаба токсична в связи с высокой частотой встречаемости нейтропении III степени и более и синдрома лизиса опухоли.

Представлены данные сетевого метаанализа по сравнению эффективности лекарственных средств в 1-й линии терапии ХЛЛ, показавшего лучшие результаты для терапии акалабрутинибом и комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба (рис. 4).

У пациентов с наличием или высоким риском развития фибрилляции предсердий предпочтительно применять акалабрутиниб. В собственной практике, если у пациентов с ХЛЛ на фоне приема ибрутиниба возникает фибрилляция предсердий, мы отменяем ибрутиниб и назначаем акалабрутиниб. Однако, по результатам международных исследований, было показано, что при длительном применении акалабрутиниба у пациентов также может развиваться фибрилляция предсердий, но срок терапии акалабрутинибом до возникновения нарушения сердечного ритма в 2 раза больше, чем при лечении ибрутинибом.

Акалабрутиниб — новый современный препарат для лечения ХЛЛ. В комбинации с обинутузумабом или в монотерапии он рассматривается как высокоэффективная терапия для лечения всех групп пациен-

тов с ХЛЛ: с низким и высоким цитогенетическим риском.

Доклад «Значение иммунофенотипирования при множественной миеломе» был представлен **И.В. Гальцевой**. Диагноз множественной миеломы (ММ) требует комплексного подхода и проведения необходимых клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Одним из главных критериев постановки диагноза ММ является присутствие в костном мозге $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток. Это рестрикции κ -, λ -легких цепей иммуноглобулинов в плазматических клетках, выявляемые с помощью методов иммуногистохимии в трепанобиоптате или многоцветной проточной цитометрии в аспирате костного мозга и/или плазмноклеточной опухоли в биопсийном материале пораженной ткани. Если при морфологическом анализе пунктата костного мозга обнаружено большое количество плазмочитов, это может говорить о реактивных плазмочитозах. Они могут наблюдаться при злокачественных заболеваниях, инфицировании вирусом иммунодефицита человека, аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, таких как сифилис и туберкулез, хроническом гепатите, болезни Кастлемана, анемии (железодефицитной, витамин B_{12} - и фолиеводефицитной, гемолитической), циррозе печени, сахарном диабете, терапии стрептокиназой, восстановлении костного мозга после агранулоцитоза. Чтобы понять, как определять aberrантные клетки, необходимо знать процесс созревания нормальных плазматических клеток.

Созревание плазматической клетки начинается в костном мозге, она переходит в стадию «наивной» В-клетки, которая затем переходит в лимфатический узел, в стадию плазмобласта, поступает в кровь, снова возвращается в костный мозг и приобретает фенотип зрелой плазматической клетки $CD19^+CD38^{bright}CD138^{bright}CD20^-CD27^+$. Знание нормы позволяет выявить патологию. Рекомендуются антигены для определения опухолевых клеток — $CD19$, $CD20$, $CD27$, $CD28$, $CD33$, $CD38$, $CD54$, $CD56$, $CD81$, $CD117$, $CD200$, $CD307$. Экспрессия на здоровых плазматических клетках таких антигенов, как $CD19$, $CD27$, $CD38$, $CD56$, $CD81$, $CD117$, $CD200$, достаточно часто оценивается как аномальная (по данным собственных исследований, которые полностью совпадают с результатами международных исследований, известно, как часто эти маркеры должны экспрессироваться на здоровых плазматических клетках и на опухолевых клетках).

Общие рекомендации по определению миеломных клеток следующие. Материалом для мониторинга МОБ является аспират костного мозга, обязательно 1-я порция 0,5–1 мл, так как доля плазматических клеток будет больше из-за отсутствия разведения образца периферической кровью и меньше вероятность ложноотрицательного результата. Проводить исследование МОБ рекоменду-

ется в состоянии полной ремиссии заболевания, при восстановлении показателей периферической крови. Диагностика должна выполняться до использования какой-либо терапии, глюкокортикостероидных препаратов, поскольку это связано с изменением конформации антигенной структуры. В качестве антикоагулянта следует использовать ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту), так как гепарин приводит к снижению экспрессии $CD138$ на плазматических клетках. Не рекомендуется хранение аспирата костного мозга в холодильнике в связи с тем, что происходит слущивание антигена $CD138$ с поверхности плазматических клеток. Допускается хранение образцов при комнатной температуре — до 24°C . В случае длительной транспортировки или хранения материала следует определять количество жизнеспособных клеток, предварительно окрашивая образец красителя 7-AAD (7-аминоактиномицин-D). Если количество жизнеспособных клеток $<85\%$, материал считается непригодным. Согласно международным рекомендациям, необходимым порогом чувствительности метода проточной цитометрии является 10^{-4} – 10^{-6} , и чтобы достигнуть требуемой чувствительности, необходимо анализировать не менее 2–5 млн клеток. Поэтому важны вышеописанные преаналитические этапы, которым не всегда уделяют внимание (материал должен быть правильно собран и доставлен).

Критерии установления aberrантности плазматических клеток следующие:

- aberrантная экспрессия ≥ 2 антигенов, помимо отсутствия экспрессии $CD19$ и отсутствия или снижения экспрессии $CD45$;
- в спорных случаях — подтверждение клональности плазматических клеток по соотношению κ и λ .

В 2016 г. были разработаны международные рекомендации, в которых в качестве ключевых базовых антигенов для выделения всех плазматических клеток были предложены антитела к антигенам $CD38$, $CD138$, $CD45$, следующие антитела, которые должны быть включены в панель и исследованы, — $CD19$, $CD56$, $CD117$, $CD81$, $CD27$. Впоследствии панель модифицировали, и чтобы исключить какие-либо ложные, неясные ситуации, следует обязательно исследовать внутриклеточные κ и λ . Таким образом, с 2017 г. была установлена панель, включающая антитела к 10 антигенам в 1 пробирке, чтобы сохранять высокие клеточность, чувствительность и адекватность анализа. В НИИЦ гематологии используется 11-цветная панель моноклональных антител, учитывающая все международные рекомендации, и при исследовании обязательно оценивается жизнеспособность клеток (рис. 5). Во 2-й пробирке определяются κ и λ — в сложных случаях, например при пересмотре диагноза. Стратегия выделения нормальных и миеломных плазматических клеток одинакова: сначала выделяется вся популяция плазматических кле-

Пробирка / Test tube	Флуорохром / Fluorochrome	FITC	PE	PE-Dazzle 594	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-R700	APC-Fire750	BV421	BV605	BV650
1	Антиген / Antigen	CD38	CD19	CD319	7-AAD	CD56	CD117	CD27	CD45	CD138	CD81	CD20
	Клон антитела / Antibody clone	HIT1	SJ25C1	162.1	—	NCAM16.2	104D2	M-T271	HI30	MI15	JS-81	2H7
2	Антиген / Antigen	λ	κ	—	CD38	CD56	CD19	CD27	CD45	CD138	—	—
	Клон антитела / Antibody clone	Поликлональные кроличьи / Polyclonal rabbit	—	—	HIT2	NCAM16.2	SJ25C1	M-T271	HI30	MI15	—	—

Рис. 5. Панель моноклональных антител, используемая для диагностики множественной миеломы в НМИЦ гематологии

Fig. 5. Panel of monoclonal antibodies used for the diagnosis of multiple myeloma at the National Medical Research Center of Hematology

ток, затем согласно определенному алгоритму гейтирования идет выделение как нормальных, так и миеломных плазматических клеток.

Представлен клинический случай комплексной диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения с использованием иммунофенотипирования клеток костного мозга с помощью проточной цитометрии. Подчеркнуто значение доли aberrантных плазматических клеток с иммунофенотипом миеломы для постановки диагноза. Если методом иммунофенотипирования среди плазматических клеток выявлено $\geq 95\%$ клеток с иммунофенотипом миеломы, наиболее вероятен диагноз миеломы, если обнаружено $< 95\%$ aberrантных клеток, устанавливается диагноз несимптоматической миеломы.

Метод проточной цитометрии не является основным диагностическим методом при ММ, однако позволяет конкретизировать диагноз в сложных случаях, требующих дифференциальной диагностики, в совокупности со всеми методами исследования. К достоинствам метода проточной цитометрии относятся возможность одновременной идентификации всех плазматических клеток, характеристики именно миеломных клеток, иммунофенотипа (который может отличаться у каждого конкретного больного), анализа большого количества клеток в 1 образце и получения количественного результата исследования. Этот метод может быть применим практически в 100 % случаев диагностики и мониторинга МОБ. Для корректной диагностики и определения МОБ необходимы правильная стратегия гейтирования, знания иммунофенотипа нормальных и aberrантных плазматических клеток, корректные пробоподготовка и весь преаналитический этап, полная панель моноклональных антител как на этапе диагностики, так и в сложных случаях и на этапе мониторинга МОБ. Грамотная работа на каждом этапе анализа является гарантией точного и достоверного результата.

Доклад «Современные возможности в терапии рецидивов множественной миеломы» представлен П.А. Зейналовой. Освещены основные аспекты выбора терапии, существующие возможности для обследо-

вания пациентов и определения программы лечения. За последние 50 лет лечение ММ существенно изменилось, появились новые возможности, включая использование новых известных программных препаратов, выполнение трансплантаций, применение таких препаратов, как бортезомиб, леналидомид, помалидомид, CAR-T-терапии, использование активаторов Т-лимфоцитов. Несмотря на значительные успехи в терапии, рецидивы заболевания неизбежны, поскольку полностью излечить ММ на данном этапе невозможно, при этом терапия каждого последующего рецидива будет все менее успешной, соответственно, медианы ОВ и ВВП при лечении рецидивов не будут демонстрировать такие же результаты, как при терапии 1-й линии. Безусловно, в терапии 1-й линии необходимо максимально использовать все возможности индукционных схем с применением моноклональных антител, выполнением трансплантации костного мозга, проведением поддерживающей терапии, которая входит в основу всей программной терапии пациентов с ММ. Конечно, и при рецидивах использование препаратов на более ранних этапах оправдано.

Увеличение выживаемости при ММ в динамике сейчас происходит благодаря применению иммунотерапевтических препаратов нового класса. В 2023 г. выбор препаратов зависит от таких факторов, как характеристики опухоли, пациента, логистика и возможности маршрутизации пациента в ту или иную клинику. Изучение механизмов резистентности стало основой для разработки новых стратегий, которые потенциально могут улучшить глубину и продолжительность ответа на терапию.

Решение о лечении в условиях рецидива принимается с учетом множества факторов: тяжесть заболевания, возраст пациента, общий статус, инвалидизация, сопутствующие заболевания, рефрактерность, почечная недостаточность (была или нет в анамнезе), поражение костей, оценка рисков, выполнение цитогенетических исследований, которые имеют очень важное значение в дебюте болезни. В лечении ММ, в отличие, например, от лимфопролиферативных заболеваний, остаются открытыми многие вопросы, в частности,

о применении биспецифических препаратов и CAR-T-терапии — имеет ли смысл начинать с них основную терапию, которая играет важную роль в жизни пациентов. Такие вопросы бурно обсуждаются на международных конгрессах. Несмотря на то что и мы, и наши зарубежные коллеги активно работаем в этих направлениях, точных ответов пока нет. Согласно новым последним рекомендациям по лечению резистентной и рецидивирующей ММ имеет значение, какую терапию ранее получал пациент, использовались ли бортезомиб и леналидомид, есть ли рефрактерность (рис. 6).

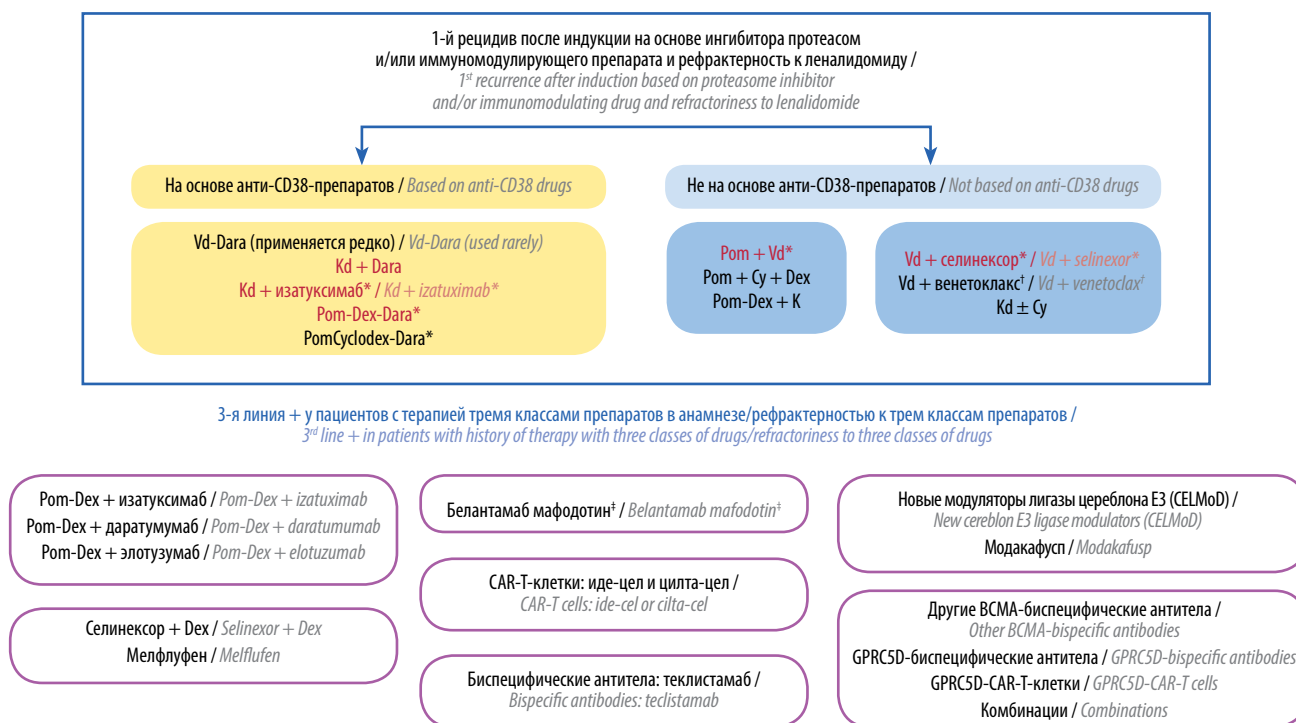
Исходя из этих данных, пациентов распределяют на 2 «рукава»: 1) рецидив после индукции: режимы на основе использования анти-CD38-антител; 2) всевозможные режимы, не включающие анти-CD38-антитела (часть из этих комбинаций не используются в нашей стране в связи с отсутствием регистрации, например, бор-

тезомиб с дексаметазоном (Vd) с венетоклаксом или селинексором). Это касается 1-го и 2-го рецидивов.

Сейчас активно обсуждаются возможности 3-й линии терапии. Так, CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела, которые зарегистрированы в том числе и в нашей стране, сейчас плотно внедряются в лечение ММ. Возникает вопрос, что вводить сначала: биспецифики или CAR-T-терапию? Есть ряд исследований, которые показывают возможность сочетания и биспецифической, и CAR-T-терапии, что очень активно обсуждается.

В нашей стране есть все возможности для своевременного начала терапии у пациентов с рецидивами ММ. Хорошо известен, практически везде доступен и широко используется в клинической практике препарат элотузумаб.

Элотузумаб относится к гуманизированным моноклональным антителам IgG1κ, направленным против



*На основе рандомизированных исследований III фазы.

*Комбинации на основе венетоклакса для пациентов с t(11;14) и/или гиперэкспрессией BCL2.

*Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения ЕМА рекомендовал не продлевать условное регистрационное удостоверение препарата Бленреп в сентябре 2023 г.

*Based on randomized phase III trials.

*Combinations with venetoclax for patient with t(11;14) and/or BCL2 hyperexpression.

*Committee for Medicinal Products for Human Use of the EMA recommended to not renew the conditional marketing authorization for Blenrep in September of 2023.

Рис. 6. Рекомендации по лечению пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой при 1-м и 2-м рецидивах (Dimopoulos M.A. et al. Ann Oncol 2021;32:309–22; Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>; Mateos M.V. Personal communication and adapted from EHA/ESMO guidelines published in 2021). BCMA — антиген созревания В-лимфоцитов; GPCR5D — рецептор, связанный с G-белком, класс C, группа 5, член D; Cy — циклофосфамид; Dara — даратумумаб; Dex — дексаметазон; K(d) — карфилзомиб (+ дексаметазон); Pom — помалидомид; Vd — бортезомиб + дексаметазон

Fig. 6. Recommendations for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the first and second relapses (Dimopoulos M.A. et al. Ann Oncol 2021;32:309–22; Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>; Mateos M.V. Personal communication and adapted from EHA/ESMO guidelines published in 2021). BCMA — B cell maturation antigen; GPCR5D — G-protein coupled receptor, class C, group 5, member D; Cy — cyclophosphamide; Dara — daratumumab; Dex — dexamethasone; K(d) — carfilzomib (+ dexamethasone); Pom — pomalidomide; Vd — bortezomib + dexamethasone

антигена SLAMF7. Идентифицировано по крайней мере 2 механизма действия элутумаба при ММ. Препарат напрямую активирует NK-клетки на элиминацию клеток ММ, а также запускает антителозависимую клеточную цитотоксичность. Молекулярной мишенью, активируемой через рецептор SLAMF7, является молекула EAT-2, которая отвечает за мобилизацию кальция и активацию молекулярно-генетического пути MAPK/ERK. Таким образом, запускается Т-клеточный противоопухолевый ответ, посредством которого Т-лимфоциты уничтожают опухолевые клетки.

В исследовании ELOQUENT-2 изучали схему Elo-Rd (элутумаб, леналидомид, дексаметазон) в сравнении с Rd (леналидомид и дексаметазон) при резистентной/рецидивирующей ММ, оценку опухолевого ответа проводили каждые 4 курса до прогрессирования заболевания, оценку выживаемости — каждые 12 нед. Конечными точками исследования были ВБП, частота общего ответа (ЧОО), медиана ОВ и качество жизни. Группы лечения включали одинаковое число пациентов, были сбалансированными по характеристикам пациентов, получали ранее разнообразные схемы на основе бортезомиба, леналидомида, талидомида, алкерана. Количество линий было от 1 до 3 и более. По результатам 5-летнего анализа через 4 года наблюдения 17 % пациентов оставались на терапии триплетом и только 9 % — на лечении леналидомидом и дексаметазоном. Пятилетняя ВБП — очень важный показатель, и при анализе кривых выживаемости можно отметить следующее: 1-й год — 69 % против 57 %, 2-й и последующие годы наблюдается определенный процент снижения эффективности, однако через 4 и 5 лет заметен хороший результат на терапии триплетом с точки зрения выживаемости пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ. Продемонстрированы существенно лучшие результаты ВБП при терапии триплетом в сравнении с использованием леналидомида и дексаметазона.

Оценка ответа на терапию по результатам 4-летнего наблюдения показала, что частота объективного ответа, комбинированный, полный ответы, очень хороший и частичный ответы были в пользу применения триплета. НЯ, зафиксированные за 4 года, были известны и ранее и имеют управляемый профиль токсичности. Исследование показало, что элутумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном снижает риск прогрессирования заболевания и смерти у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ в сравнении с леналидомидом и дексаметазоном. Преимущество в ВБП сохранялось в течение 5 лет наблюдения. Данные по оценке безопасности и переносимости, полученные в ходе исследования, говорят о небольшом повышении риска НЯ при лечении триплетом.

Окончательный анализ данных за 5 лет по ОВ показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, которые получали триплет, — практически на 9 мес выше

аналогичного показателя в группе Rd. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении риска смерти при терапии триплетом (Elo-Rd) по сравнению с терапией дуплетом (Rd).

При выборе схемы лечения следует учитывать, что назначение моноклональных антител на более ранних этапах (не при 3–5-м, а при 1–2-м рецидивах заболевания) показывает лучшие результаты по ОВ, ВБП, особенно в группе высокого риска, если проведено цитогенетическое исследование в дебюте. Таким образом, необходимо максимально использовать всю мощь имеющихся препаратов. Сейчас в мире обсуждается терапия квадриплетом, в нашей стране она недоступна, но триплеты можно использовать, особенно у первичных больных из группы высокого риска.

Использование комбинации активных препаратов у пациентов группы высокого риска дает колоссальное преимущество. Сроки развития рефрактерности к последующей терапии при использовании схемы с триплетом Elo-Rd также демонстрируют лучшие результаты в исследованиях и клинической практике, что еще раз говорит о целесообразности использования активных препаратов на более ранних этапах.

При сравнении схем Elo-Rd, Dara-Rd (даратумаб, леналидомид, дексаметазон), Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон), KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) возникает вопрос, что лучше и как это правильно сочетать, принимая во внимание число пациентов и препараты, имеющиеся в Московской области. Безусловно, после начала терапии желательно продолжать ее на том препарате, который максимально эффективен. Если посмотреть на показатели ОВ, то для Dara-Rd медиана не достигнута, для Elo-Rd медиана составила 48 мес, что является хорошим результатом. Остальные схемы имеют схожие показатели. Кроме того, важно оценивать данные по безопасности, особенно при рецидиве и у тех пациентов, которым была выполнена трансплантация костного мозга и проводится поддерживающая терапия. Терапия по схеме Elo-Rd связана с меньшим числом осложнений и НЯ, таких как диарея, периферическая нейропатия, сердечно-сосудистые осложнения, нейтропения, по сравнению с другими схемами. Однако и другие режимы с этой точки зрения хорошие и должны использоваться (правильно и вовремя).

Заключение по результатам исследования ELOQUENT-3: элутумаб удваивает ВБП, удваивает ЧОО при добавлении к Rd (леналидомид и дексаметазон), 2/3 пациентов живы через 1,5 года терапии, лишь 5 % пациентов терапия была отменена в связи с НЯ.

Представлены 2 клинических наблюдения пациентов с резистентной/рецидивирующей ММ, получавших терапию элутумабом в комбинации с иммуномодуляторами (леналидомид, леналидомид) и дексаметазоном с положительным ответом на лечение.

Тема была продолжена докладом **С.В. Семочкина** «Эволюция подходов к диагностике и лечению множественной миеломы». Представлена схема оптимального выбора терапии 1-го рецидива ММ в 2023 г. (рис. 7).

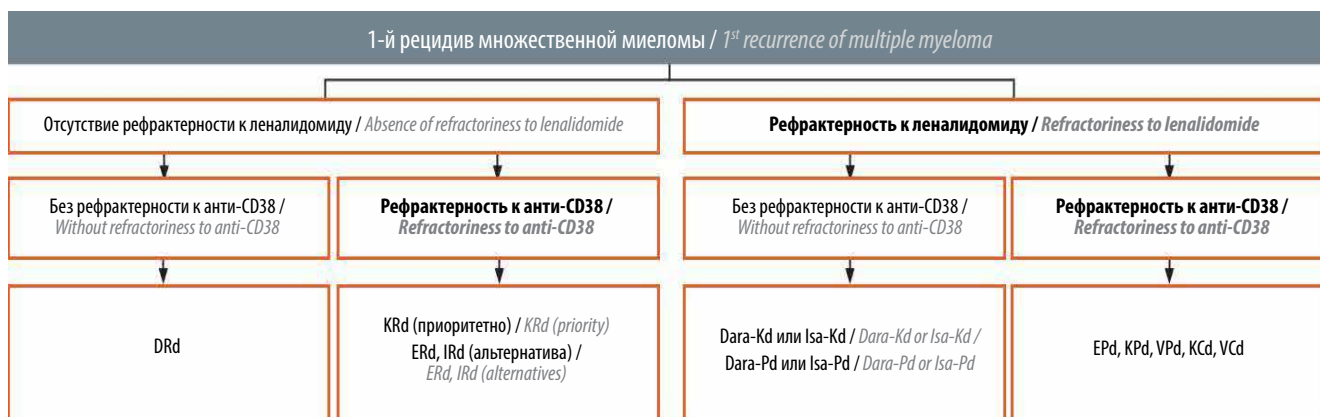
Самый важный параметр, который необходимо принимать во внимание при выборе терапии, — рефрактерность к самому важному базовому препарату — леналидомиду. На сегодняшний день развитие рефрактерности к леналидомиду — одно из наиболее неблагоприятных событий с точки зрения биологии дальнейшего течения ММ.

При отсутствии рефрактерности, если анти-CD38-антитела не использовались, возможно применение программы Dara-Rd, а если уже было использовано антитело к CD38, есть схема KRd для молодых пациентов, крайне активная, дающая высокое количество глубоких ответов, и 2 схемы, более благоприятные в плане токсичности, Elo-Rd и Ixa-Rd, которые можно применять у пожилых пациентов. При наличии рефрактерности к леналидомиду ситуация существенно ухудшается. Если анти-CD38-антитела не использовали, то возможно применение 4 схем: Dara-Kd (даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон), Isa-Kd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон), Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон), Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон). Если при 1-м рецидиве применяли и анти-CD38, и леналидомид, то возможности, действительно, очень сужаются. В этом случае на 1-й план выходит схема Elo-Pd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон) либо комбинации, которые построены на ингибиторах протеасомы: схема KPd (карфилзомиб, помалидомид, дексаметазон), которая формально не отражена в клинических рекомендациях, но можно ее реализовывать в определенных клинических ситуациях,

либо какие-то «старые» схемы типа Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и т. п. Таковы текущие возможности и в России, и в остальном мире.

Представлен разбор клинического случая пациента 67 лет с ММ, протекающей с парапротеинемией IgGκ (стадия III по R-ISS, стандартный цитогенетический риск), с остеодеструктивным синдромом, прогрессированием после 1-й линии терапии по схеме Vcd (3 курса). Пациент получил 2-ю линию терапии Dara-Rd (2 цикла) с достижением очень хорошего частичного ответа, проведены аутологичная трансплантация и консолидация 4 циклами по программе Dara-Rd с достижением МОБ-негативного ответа, подтвержденного по данным цитометрии костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Затем пациенту была назначена поддерживающая терапия леналидомидом, которую он продолжает получать до сегодняшнего дня с сохранением достигнутого ответа.

Если говорить о рецидиве ММ, то всегда встает вопрос о биохимическом рецидиве — ситуации, когда симптомов нет, но наблюдается соответствующий рост концентрации парапротеина. Цели терапии рецидивов ММ заключаются в облегчении симптомов заболевания, уменьшении прогрессирования болезни и недопущении развития новых осложнений заболевания. В целом целесообразно начинать лечение именно на стадии биохимического рецидива, а не тогда, когда у пациента уже случился патологический перелом или миеломная нефропатия с острым почечным повреждением. Промежуток между развитием биохимического рецидива и появлением симптомов составляет ~5 мес (медиана). Однако следует отметить, что 20 % больных с биохимическим рецидивом, особенно получивших аутоло-



Рассмотреть salvage аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТТСК) у кандидатов для трансплантации костного мозга, у которых до этого трансплантацию не проводили; рассмотреть 2-ю ауто-ТТСК, если длительность ответа была >36 мес у пациентов, получивших поддерживающую терапию после ауто-ТТСК / Consider salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in candidates for bone marrow transplantation who previously did not undergo transplantation; consider 2nd auto-HSCT if duration of response was >36 months in patients who received maintenance therapy after auto-HSCT

Рис. 7. Выбор терапии 1-го рецидива множественной миеломы в 2023 г. (<https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/2023-myeloma-algorithm/100002765>)

Fig. 7. The choice of 1st relapse multiple myeloma treatment in 2023 (<https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/2023-myeloma-algorithm/100002765>)

гичную трансплантацию, фактически войдут в стадию медленного прогрессирования, т. е. вернется клонящейся миеломы, который будет достаточно долго держаться у пациента. У таких больных лечение нецелесообразно. По каким признакам определить, что необходимо лечение биохимического рецидива: секреция парапротеина — в сыворотке крови >10 г/л, в моче >500 мг/сут, концентрация вовлеченной свободной легкой цепи >200 мг/л, быстрое удвоение содержания парапротеина при условии, что 1-й срез должен быть не менее 5 г/л, а 2-й — >10 г/л. Таким образом, показание к лечению — высокая секреция парапротеина даже без клинических симптомов.

В исследовании ENDEAVOR, включавшем пациентов с рецидивирующей ММ (схема Kd (карфилзомиб, дексаметазон) против Vd), у пациентов на схеме Kd, лечение которых начинали на стадии клинического рецидива, медиана ВБП составила ~ 18 мес, а при начале лечения на стадии биохимического рецидива медиана ВБП не была достигнута, т. е. лечение на стадии биохимического рецидива выгоднее и правильнее.

Представлен обзор комбинаций, которые построены на платформе Rd и могут использоваться у пациентов с 1–2-м рецидивом ММ, — это схемы Ixa-Rd, Elo-Rd, KRd, Dara-Rd. Медианы ВБП и ОВ для схемы Dara-Rd составили 44,5 и 67,6 мес соответственно. Ни одна другая комбинация таких результатов не дает, хотя для них есть соответствующие ниши, когда их можно реализовывать, тем не менее Dara-Rd наиболее эффективна.

В открытом рандомизированном исследовании POLLUX фазы III сравнили 2 комбинации: Dara-Rd против стандартной Rd. Исследование включало почти 600 пациентов, которые получили ранее минимум 1 линию терапии, с рандомизацией на группы в соотношении 1:1. Терапия проводилась до прогрессирования. В данное исследование не включали пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, так как они могли бы попасть на программу с леналидомидом (Rd) — в группу контроля. Пациенты с рефрактерностью к бортезомибу составляли ~ 21 %, на последней линии терапии — 28 %, с предшествующей терапией ингибиторами протеасом ~ 86 %, 18 % пациентов получали леналидомид и, разумеется, у них не было к нему рефрактерности. По результатам исследования, ЧОО увеличивается с 76 до 93 %, а частота глубоких ответов, включая полные и строгие полные ответы, — с 24 до 58 %. Медиана ВБП на программе Dara-Rd составила 45,5 мес против 17,5 мес на программе Rd. Медианы ОВ составили 68 и 52 мес соответственно.

Главным фактором, который определяет долгосрочную выживаемость, является достижение МОБ-негативного ответа. Раньше о достижении МОБ-негативности говорили только в отношении пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших трансплантацию, и впервые благодаря появлению мо-

ноклональных антител большой процент пациентов даже с рецидивирующей ММ достигают МОБ-негативного ответа.

Независимо от того, на какой программе пациент достиг МОБ-негативности (Rd или Dara-Rd), кривые ОВ достаточно высокие, но частота МОБ-негативности на программе Rd не столь высока — порядка 7 %, тогда как на программе Dara-Rd — 33 %.

В отношении такого параметра, как ВБП, всегда возникает вопрос, следует ли включать в 1-ю линию терапии все возможные препараты, чтобы получить длительный первый ответ, или нет. Ведь при возникновении рецидива встанет очередной вопрос, что назначить пациенту, а в 1-й линии терапии на какой-нибудь препарат ответ будет получен. Поэтому, возможно, стоит сдвинуть современные препараты на стадию рецидива?

Ответ на такие вопросы дает ВБП-2 (во 2-й ремиссии). Пациент уже прекращает участие в исследовании, но потом возникают рецидив, прогрессирование и назначается другая линия терапии, соответственно, мы вновь оцениваем ВБП в другой временной точке (ВБП-2). Если в первом исследовании реализовывалась программа Dara-Rd, то независимо от программ в других линиях терапии ВБП составляла порядка 58 мес. Если сначала использовалась программа Rd, пациент оставался без воздействия даратумумаба, хотя и можно было реализовывать программы с его включением в последующем, но ВБП-2 получалась меньше — 32 мес. Соответственно, самая современная терапия должна начинаться сразу, как только мы можем обеспечить пациента такими препаратами.

Что назначать пациентам при развитии рефрактерности к леналидомиду. В таких случаях нужно выбирать схемы, которые построены на основе ингибиторов протеасом.

В исследовании CASTOR сравнивали программы Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон) и Vd (бортезомиб, дексаметазон). Это исследование очень похоже на исследование POLLUX (Dara-Rd/Rd), однако есть отличия: на программе Dara-Rd не было пациентов, которые рефрактерны к леналидомиду, а в программу Dara-Vd они могут попасть, поскольку это та когорта, которой можно предложить данную комбинацию. Обращает на себя внимание разница в показателях ВБП: при Dara-Rd — 45 мес, а при Dara-Vd — всего 16 мес. Поэтому строить терапию на бортезомибе не так эффективно, тем более что есть более активные ингибиторы протеасом — такой препарат, как карфилзомиб. Здесь имеются 2 схемы, которые по эффективности можно считать приблизительно одинаковыми, — Dara-Kd и Isa-Kd, оцененные в исследованиях CANDOR и IKEMA соответственно. Данные схемы стоит рассматривать при ранних рецидивах ММ у пациентов, которые резистентны к леналидомиду.

Исследование CANDOR — рандомизированное исследование III фазы, включившее почти 500 пациентов, которых рандомизировали 2:1 на группы Dara-Kd и Kd; терапия проводится вплоть до прогрессирования. Необходимо обратить внимание на инициальные характеристики больных и на то, сколько пациентов уже ранее получали леналидомид (39 %) и сколько к нему были резистентны (32 %). Медиана количества линий предшествующей терапии — около 1 линии, 46 % пациентов получили только 1 предшествовавшую линию терапии. Медианы ВБП составили 28 мес (Dara-Kd) против 15 мес (Kd), преимущество даратумумаба было достоверным и в плане ответов на терапию: МОБ-негативность в любой временной точке — 22 % (Dara-Kd) против 8 % (Kd).

Если пациент ранее не получал леналидомид и нет рефрактерности к карфилзомибу, то программа Kd эффективна. Но у пациентов, получавших леналидомид, программа Kd работает гораздо хуже, чем триплет Dara-Kd. Для пациентов, ранее получавших леналидомид, программа Dara-Kd — лучшая схема терапии на сегодняшний день при 1–2-м рецидиве. Медианы ОВ составили 51 мес (Dara-Kd) против 43 мес (Kd), и во всех подгруппах пациентов прослеживается преимущество Dara-Kd по ОВ, а суммарно — снижение риска смерти на 22 %.

Необходимо остановиться на некоторых НЯ. Известно, что карфилзомиб — кардиотоксичный препарат, что особенно значимо для пациентов с определенным кардиологическим анамнезом, который подразумевает, что возможны осложнения. НЯ может быть много, но клинический интерес представляют только несколько. Острое почечное повреждение: у некоторых пациентов с уже компрометированной функцией почек при назначении терапии ингибиторами протеасом она резко ухудшается (степень III и выше) — частота 6 %; при терапии бортезомибом около 3 % больных получают острое почечное повреждение. Интересно, что при терапии по схеме Dara-Kd частота острого почечного повреждения снижается — не 6,5, а 2,9 %.

Сердечная недостаточность: 8,5 % на программе Kd и лишь 3,9 % — при программе Dara-Kd (здесь антитело нивелирует подобные риски). В то же время любое противомикробное антитело увеличивает частоту инфекций, прежде всего пневмоний. Инфекции дыхательной системы: 29 % (Dara-Kd) против 16 % (Kd) и вирусные инфекции — 6,2 % против 2 % соответственно (имеются в виду тяжелые вирусные инфекции). Применение любого ингибитора протеасом (иксазомиб, карфилзомиб, бортезомиб) требует назначения с профилактической целью ацикловира, также и при лечении анти-CD38-антителами, даже если используются схемы без ингибитора протеасом, необходимо назначение ацикловира для профилактики герпетической инфекции.

Нельзя не упомянуть совсем новые данные, полученные в исследовании APOLLO III фазы, в котором

изучали комбинацию Dara-Pd в сравнении со схемой Pd. В исследование включены 304 пациента. Следует отметить, что даратумумаб использовался в подкожной форме, что представляет интерес особенно для пациентов, которые получили уже некоторое количество линий терапии и имеют проблемы с венозным доступом, кроме того, это существенная экономия времени медицинского персонала и удобство для пациента. Первичной точкой исследования была ВБП. Особенности когорты пациентов: предлеченность — медиана составила 2 линии терапии с разбросом от 1 до 5, рефрактерность к леналидомиду — порядка 80 %, двойная рефрактерность — около 42 %, к последней линии терапии рефрактерность отмечалась у 80 % больных. Согласно последним данным этого исследования ЧОО составила 69 % против 47 %, глубокие ответы (полные строгие и полные ответы) — 27 % против 6 % (достаточно высокий показатель ответов для столь предлеченной когорты больных). Медианы ВБП, которая была первичной конечной точкой исследования, составили 12 мес (Dara-Pd) против 6,9 мес (Pd). Стоит вспомнить исследование MM-003, в котором медиана ВБП на терапии комбинацией Pd составила 4 мес. Это связано с тем, что исследование проводилось в 2013 г. и медиана предшествующих линий терапии была равна 5, а также с тем, что у большинства больных на современном этапе вырабатывается резистентность к ингибиторам протеасом и леналидомиду уже в 1–2-й линиях терапии. Если из когорты исследования APOLLO выбрать больных, которые имеют истинную рефрактерность к леналидомиду, то цифры ВБП будут 10,5 мес против 6,5 мес.

Вопрос о рефрактерности является крайне важным. Как строить терапию рефрактерной/рецидивирующей ММ: важно, чтобы хотя бы 1 препарат из тех, что будет получать больной, был препаратом, в отношении которого заведомо можно предполагать, что к нему рефрактерности не будет. В схеме нужно поменять хотя бы 1 препарат, ориентируясь на следующие данные:

- если пациент получает леналидомид в любой дозе (даже небольшую дозу в рамках поддерживающей терапии), то это рефрактерность, можно повысить дозу леналидомида, добавить дексаметазон, но ответ будет не столь хорошим и продолжительным, как если бы этот пациент был чувствителен к леналидомиду;
- если у пациента резистентность к карфилзомибу, то заранее известно, что ни на иксазомиб, ни на бортезомиб ответа не будет, однако, наоборот, карфилзомиб, особенно в высоких дозах, способен преодолевать резистентность к другим ингибиторам протеасом;
- если у пациента резистентность к бортезомибу, назначать иксазомиб бессмысленно, так как это препараты одной химической группы и отличаются

ся только способом доставки, поэтому получить ответ будет невозможно;

- если у пациента резистентность к помалидомиду, возвращаться к леналидомиду нет смысла, рефрактерность к 2 препаратам гарантирована;
- если у больного прогрессирование на фоне анти-CD38-терапии, даже если он получает ее 3-й год раз в месяц, то возвращаться к более интенсивному назначению данного препарата (например, 1 раз в неделю) также не имеет смысла, поскольку механизм резистентности — это утрата экспрессии CD38 на поверхности клетки, и если у больного рефрактерность к даратумумабу, то у него будет рефрактерность и к изатуксимабу (хотя и прямых сравнительных исследований нет), поскольку точки их приложения одинаковы;
- повторное назначение тех или иных препаратов вполне возможно, но необходимо, чтобы прошло какое-то время, хотя бы 1 линию терапии нужно пропустить и тогда можно снова обсуждать какой-то класс препаратов, который в этой линии не использовался, и возможно снова получить ответ.

Все это можно обосновать механизмом действия препаратов. CD38 — трансмембранный рецептор, который присутствует на плазматических клетках и некоторых других иммунокомпетентных клетках. Он отвечает за клеточную адгезию, миграцию, передачу сигналов, но его основной задачей является выполнение функции эктофермента. Внутри клетки количество CD38 малое, тогда как на поверхности клетки это достаточно большая молекула, которая регулирует энергетический метаболизм, протекающий в пределах костномозговой ниши. Это метаболизм кофермента никотинамидадениндинуклеотида и накопление циклической аденозиндифосфат-рибозы, т. е. энергетическая функция.

Как работает даратумумаб? Препарат был отобран из 42 антител по единственному параметру — комплементзависимой цитотоксичности, чтобы в клеточной культуре комплемент максимально повреждал клеточную линию (оказалось, что это антитело (даратумумаб) именно так и работает). Как и антителоопосредованный фагоцитоз, когда миеломная клетка опсонизирована антителами, так и антителозависимая клеточная цитотоксичность — косвенные, опосредованные механизмы действия. Как оказалось гораздо позднее, и было экспериментально подтверждено, механизм основного действия препарата совершенно другой. Он называется “cross-linking” — антитело связывает рецепторы CD38, как бы обволакивает поверхность клетки, в результате уменьшается доступ к проведению сигналов к другим рецепторам, подавляется внутриклеточная передача сигнала и ингибируются механизмы адгезии к стромальным элементам миеломной клетки. Именно “cross-linking” обуславливает то, что миеломная клетка непосредственно входит в апоптоз таким прямым

способом. Изатуксимаб прикрепляется к молекуле CD38 ближе к мембране клетки, а даратумумаб — более поверхностно. Получается, что действуют эти препараты по-разному. И действительно, у изатуксимаба совершенно другой механизм действия, он не зависит от “cross-linking”, это прямое подавление выработки циклической аденозиндифосфат-рибозы. В эксперименте на клеточной культуре изатуксимаб гораздо сильнее, чем даратумумаб, подавлял энергетический метаболизм клетки. Можно ожидать, что если у пациента быстро выработалась рефрактерность к даратумумабу, то как-то будет действовать изатуксимаб, но клиническая практика это не подтверждает. Исследование фазы II изатуксимаба с участием 32 пациентов с рефрактерностью к даратумумабу в 19 центрах в США и Европе показало очень низкую экспрессию CD38, только у 1 больного стабилизация продлилась ~70 нед, а у 60 % больных ответом на терапию изатуксимабом была только стабилизация, при этом ответ был очень коротким, поэтому мы не можем рассматривать этот вариант как рабочий. По экспериментальным данным, проходит не менее 9 мес, прежде чем на поверхность плазматической клетки начнет возвращаться рецептор CD38, поэтому сразу же менять один препарат на другой бессмысленно, а если пропустить хотя бы год, то вполне можно ожидать повторного ответа на терапию анти-CD38.

Если у больного развилась рефрактерность к даратумумабу, но нет рефрактерности к леналидомиду, возможно назначение терапии по схемам KRd, Elo-Rd, Ixa-Rd. Однако, если у пациента рефрактерность к даратумумабу и леналидомиду, то здесь мы сталкиваемся с тем, что наши возможности заканчиваются — элотузумаб будет дать не с чем; для таких пациентов можно обсуждать схемы, построенные на карфилзомибе и дексаметазоне.

В целом следует признать, что на сегодняшний момент мы достаточно быстро исчерпываем все ресурсы, которые дает нам современная терапия ММ, и профиль больных, который мы наблюдаем сейчас, отличается от того, что был 5–10 лет назад. Поэтому мы с нетерпением ждем новых возможностей в иммунотерапии ММ. Речь прежде всего идет о биспецифических антителах. В сентябре следующего года ожидается регистрация в России 1-го биспецифического антитела — препарата талкветамба. В дальнейшем, наверное, и другие производители дадут нам такую возможность; вероятно, CAR-T-клеточная терапия в нашей стране тоже будет развиваться и станет доступной для наших пациентов.

Завершающий доклад «Роль моноклональных антител в терапии рефрактерной множественной миеломы» был представлен **Т.А. Митиной**. С течением времени результаты выживаемости пациентов с ММ улучшаются, что происходит благодаря изучению и большему

пониманию биологии этого заболевания, появлению новых препаратов, значительному улучшению исходов у пациентов с ММ в результате этих действий. Тем не менее, по данным 2016 г., только 38 % больных с ММ доживают до 3-й линии терапии. С каждой последующей линией терапии результаты лечения больных с рефрактерной ММ, в том числе с рефрактерностью к леналидомиду, значительно ухудшаются. Также наличие экстрамедуллярной болезни ассоциируется с уменьшением ОВ при рефрактерной/рецидивирующей ММ. Сейчас есть проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ, он весьма разумен для существующих условий (рис. 8).

Для больных ММ существует большой набор препаратов, а для пациентов с рецидивными и рефрак-

терными формами этот набор еще лучше, так как в этом случае есть возможность применения моноклональных антител, таких как изатуксимаб, даратумумаб и элотузумаб. CD38-направленные антитела — основа новых режимов терапии ММ, но разные препараты имеют некоторые различия в механизме действия. В докладе сделан акцент на действии изатуксимаба и применении этого препарата не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике.

В исследовании IKEMA оценивали эффективность комбинации Isa-Kd в сравнении с Kd. Применение изатуксимаба позволило получить медиану ВБП у пациентов с рефрактерной/резистентной ММ 37,5 мес против 19 мес на схеме Kd, ЧОО была 88,6 % против 83,7 %, терными формами этот набор еще лучше, так как в этом случае есть возможность применения моноклональных антител, таких как изатуксимаб, даратумумаб и элотузумаб. CD38-направленные антитела — основа новых режимов терапии ММ, но разные препараты имеют некоторые различия в механизме действия. В докладе сделан акцент на действии изатуксимаба и применении этого препарата не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике.

Проект российских клинических рекомендаций по ММ (2022)
Project of the Russian clinical guidelines on MM (2022)

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ММ
THERAPY OF PATIENTS WITH RECURRENT MM

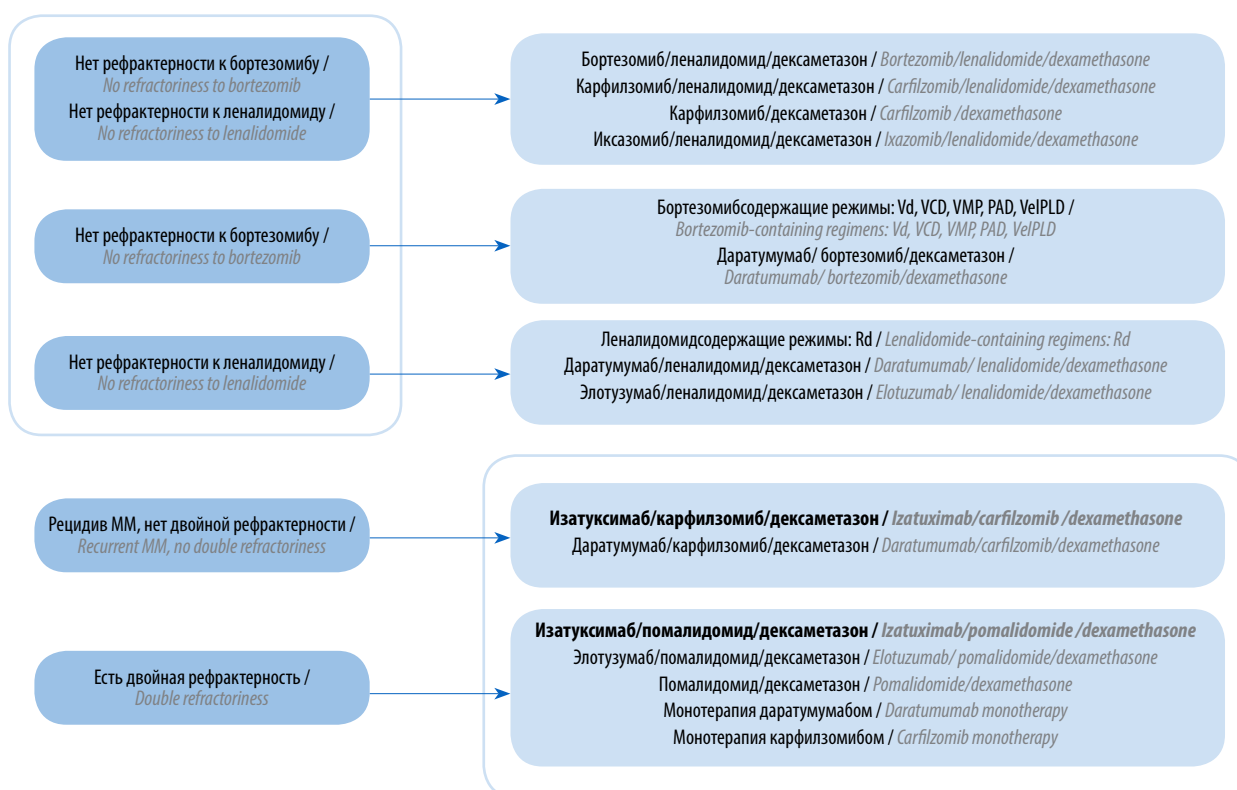


Рис. 8. Терапия пациентов с рецидивами в проекте российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы (2022) (<https://rusoncohem.ru/klinrec/mnozhestvennaya-mielomaproekt-2021-2022/>). ММ — множественная миелома; Vd — бортезомиб + дексаметазон; VCD — бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; PAD — бортезомиб + адриамицин + дексаметазон; Vel-PLD — бортезомиб + пегилированный липосомальный доксорубицин; Rd — леналидомид + дексаметазон

Fig. 8. The therapy of relapses in the project of Russian clinical recommendations for multiple myeloma diagnosis and therapy (2022) (<https://rusoncohem.ru/klinrec/mnozhestvennaya-mielomaproekt-2021-2022/>). MM — multiple myeloma; Vd — bortezomib + dexamethasone; VCD — bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VMP — bortezomib + melphalan + prednisone; PAD — bortezomib + adriamycin + dexamethasone; Vel-PLD — bortezomib + pegylated liposomal doxorubicin; Rd — lenalidomide + dexamethasone

при этом были получены очень качественные ответы при применении изатуксимаба: очень хорошего частичного ответа и выше добились 72 % больных, а строгий полный и полный ответы регистрировались в группе изатуксимаба в 44,1 % случаев, при этом каждый 3-й (33,5 %) из больных, которые достигли ответа, имел МОБ-негативный статус. Также добавление изатуксимаба к схеме Kd (Isa-Kd) показало лучшие значения медианы времени до следующей терапии — 44,3 мес по сравнению с 25 мес на схеме Kd. У пациентов, имевших почечную недостаточность, полный почечный ответ был получен более чем в половине (52 %) случаев применения изатуксимаба, при этом устойчивый почечный ответ наблюдался в 32 % случаев против 7,7 % на схеме Kd. Помимо этого, были получены хорошие результаты при применении Isa-Kd у пациентов, у которых ММ протекала с плазмочитомами, — частота наступления ответов составила 50 %. Кроме того, за 56 мес наблюдения медиана ОВ на протоколе Isa-Kd не была достигнута, добавление изатуксимаба к режиму Kd привело к повышению частоты и глубины ответов, и в большей степени это касалось достижения МОБ-негативной ремиссии у пациентов, которые имели дефекты в хромосоме 1. Также добавление изатуксимаба не увеличивало количество НЯ, которые приводили к прекращению лечения или смерти. При подгрупповом анализе во всех подгруппах, касающихся возраста, наличия компрометации почечной функции, количества линий предшествующей терапии и других параметров, комбинация Isa-Kd показала свое преимущество по сравнению с Kd.

Еще одно клиническое исследование изатуксимаба — ICARIA, в котором оценивали комбинацию Isa-Pd. Здесь получены аналогичные результаты, свидетельствующие в пользу того, что добавление моноклональных антител к терапии, даже такой эффективной, как помалидомид с дексаметазоном, дает свои преимущества в достижении лучших показателей по медиане ВБП — практически в 2 раза (11,1 мес против 5,7 мес). Были получены хорошие результаты в подгруппах с высоким цитогенетическим риском (медиана ВБП 7,5 мес), ЧОО — 63 % против 33,3 %, а также хорошие показатели по качеству этих ответов, это касается как наступления строгих полных и полных ответов (9,7 и 2,7 %), так и достижения МОБ-негативного статуса. У пациентов с почечной недостаточностью применение комбинации Isa-Pd дает свое преимущество по сравнению с Pd: 71,9 % против 38,1 % пациентов достигли полного почечного ответа, а устойчивый почечный ответ был достигнут в 31,3 % случаев против 19 %. Эффективность у пациентов с плазмочитомами также была высока — ЧОО составила 50 % против 10 %. Схема Isa-Pd продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность, поскольку сопровождалась меньшим количеством НЯ, приведших к окончательной отмене терапии, чем схема Pd (18 %

против 24 %). Изатуксимаб может принести пользу пациентам с уже существующими плазмочитомами мягких тканей: у 50 % таких больных в протоколах ICARIA и IKEMA были достигнуты ответы на терапию.

Представлены результаты исследования IMAGE по оценке эффективности комбинации Isa-Pd в реальной клинической практике во Франции. В исследование были включены пациенты с почечной, в том числе тяжелой, недостаточностью и пациенты группы высокого цитогенетического риска (13,6 %), большинство пациентов получали эту комбинацию, имея 2 (49 %) и ≥ 3 (40,9 %) предыдущих линий терапии. Большая часть больных уже имела рефрактерность к леналидомиду (83,7 %) и даратумумабу (82,1 %). Добавление моноклональных антител в более ранние линии терапии ММ дает лучшие результаты, в этом исследовании ВБП также была лучше при меньшем количестве линий предшествующей терапии. Интересным фактом, полученным в этом исследовании, оказалось то, что применение Isa-Pd показало абсолютно одинаковые результаты по медиане ВБП в возрастных группах старше 75 лет и у более молодых пациентов. Что касается пациентов с почечной недостаточностью, они имели более короткую ВБП в сравнении с остальными пациентами (медиана ВБП 10 мес и 13,2 мес). У пациентов группы высокого цитогенетического риска медиана ВБП составила 7,6 мес по сравнению с 10,2 и 15 мес в группах больных, которые имели стандартный цитогенетический риск или их цитогенетика не была исследована. Также это исследование показало достижение хороших противоопухолевых ответов независимо от возраста и функции почек, при разном цитогенетическом риске были значимые отличия, но и в группе высокого цитогенетического риска удавалось достигать результатов у значительной части пациентов. Протокол лечения хорошо переносился в неидеальных условиях рутинной клинической практики. НЯ чаще фиксировали в группах больных с тяжелой почечной недостаточностью и у более предлеченных пациентов.

Представлен клинический случай применения схемы Isa-Pd у пациента, находящегося на гемодиализе, в качестве 6-й линии терапии с положительным результатом лечения. На момент публикации пациент получил 7 курсов терапии без значимых НЯ, инфузионных реакций, нейтропении. Изатуксимаб в данном режиме применялся в небольшом объеме растворителя (250 мл); препарат может быть разведен в 5 % растворе глюкозы вместо 0,9 % раствора NaCl, что позволяет снизить солевую нагрузку, что важно для больных ММ, нуждающихся в гемодиализе.

Ретроспективное исследование реальной клинической практики применения Isa-Pd у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ было проведено в Великобритании. Медиана количества циклов терапии Isa-Pd была около 7. На фоне проведения

терапии 66 % больных достигли противоопухолевого ответа, из них очень хороший частичный ответ и лучше получен у 32 % пациентов, частичный ответ — у 34 %. Медиана ВБП составила 10,9 мес. Не было выявлено статистически значимой разницы ВБП в зависимости от возраста и коморбидности пациентов. Медианы ВБП в зависимости от почечной функции составили 13,2 мес (при скорости клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин) и 7,9 мес (< 60 мл/мин). Медиана ОВ составила 18,8 мес. НЯ отмечались у 87,9 % пациентов. Наиболее частыми НЯ III и более степени были нейтропения (45,8 %), инфекции (18,7 %), тромбоцитопения (14 %). Общие результаты данного исследования были схожими с результатами исследования ICARIA.

Представлен собственный опыт использования комбинации Isa-Pd у 7 больных ММ в Московской области. Отмечено многочисленное количество ранее проведенных линий терапии (от 7 до 10). Тем не менее у ряда пациентов удалось добиться стабилизации заболевания. Сложности связаны с нерегулярностью обеспечения препаратом.

Детально описано клиническое наблюдение лечения пациентки с ММ с выраженной коморбидностью в виде кардиальной патологии. Схема Isa-Pd применялась в качестве 5-й линии терапии. Несмотря на коморбидность, переносимость терапии была удовлетворительной и позволила достичь стабилизации заболевания в течение 7 курсов терапии.

В заключительном слове Т.А. Митина и П.А. Зейналова подвели итоги конференции, высказав благодарность ее участникам и организаторам.

Материал подготовил

Василий Анатольевич Шуваев, д.м.н., исполняющий обязанности заведующего отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Председатели и модераторы:

Шиллер Екатерина Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава Московской области, главный внештатный детский гематолог Минздрава Московской области

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

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

Эксперты:

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

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

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

Мартынова Юлия Петровна, заведующая гематологическим отделением, врач-гематолог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края

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

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

Шихбабаева Джарият Исмаиловна, к.м.н., врач-гематолог, старший медицинский сотрудник Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Государственная клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»