

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-17-51>

ОБЗОР II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ «ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ГЕМАТОЛОГИИ»

Для цитирования: Шуваев В.А. Обзор II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». MD-Onco 2024;4(1):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-17-51>

For citation: Shuvaev V.A. Review of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format “Achievements, problems and prospects in hematology”. MD-Onco 2024;4(1):00–00. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-17-51>

16–17 июня 2023 г., Коломна

16–17 июня 2023 г. в Коломне состоялась II научно-практическая конференция «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии», организованная Ассоциацией гематологов Московской области. В ходе конференции ведущими отечественными гематологами были представлены самые актуальные сведения о современных достижениях в области диагностики и терапии широкого спектра болезней и новообразований системы крови, а также о проведении научных исследований и правовых аспектах при лечении данных заболеваний. Особенностью докладов была их практическая направленность и обмен опытом с участниками конференции.

Бурный рост новых знаний и возможностей в диагностике и лечении болезней системы крови и злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей обуславливает необходимость непрерывного образования и постоянного обмена опытом между врачами-гематологами. Наиболее эффективен индивидуальный формат взаимодействия с ведущими специалистами, что и было организовано на данной конференции. Ведущими специалистами были представлены более 20 докладов, посвященных не только отдельным заболеваниям, но и фундаментальным исследованиям канцерогенеза и принципам проведения научных исследований, а также правовым аспектам оказания медицинской помощи в гематологии.

Сессия «Лечение и диагностика орфанных заболеваний» была открыта докладом **Е.Э. Шиллер** «Эволюция факторной терапии гемофилии А». Докладчик отметила значительное развитие возможностей лечения гемофилии А за последние 100 лет (если раньше пациент был обречен на быструю инвалидизацию и невысокую продолжительность жизни, то применение современных методов терапии позволяет больным вести полноценную жизнь с продолжительностью, практически не отличающейся от общепопуляционной). Были представлены исторический очерк различных методов лечения, собственный опыт внедрения концентратов факторов свертывания крови в клиническую практику и сравнительные результаты лечения.

На сегодняшний день профилактическая терапия является основой основ лечения гемофилии А. Все пациенты с тяжелым фенотипом заболевания должны

получать профилактическое лечение, каждому пациенту терапия должна быть подобрана индивидуально. Для этого необходимо полноценное лабораторное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. Раньше цель заключалась в том, чтобы перевести гемофилию из тяжелой формы в среднетяжелую, сейчас терапия направлена на достижение такого уровня фактора свертывания, при котором не будет кровотечений, — в среднем это 3–5 % остаточной активности фактора VIII на той терапии, которая подобрана. В случае желания пациента вести активный образ жизни активность фактора должна быть 13–15 %, а в ряде случаев выше. В настоящее время значительная часть пациентов не хотят переходить с плазменных факторов с периодом полувыведения 6–8 ч (концентрация становится минимальной на следующий день) на пролонгированные формы с двукратным введением в неделю, создающие высокие концентрации, что улучшает качество жизни. Цель состоит в разьяснении возможностей достижения у пациентов с гемофилией такого же качества жизни, как у здорового человека. Для этого следует научить пациента и его семью выполнять определенные манипуляции, регулярно вводить фактор и корректировать лечение при необходимости.

Одним из способов повышения эффективности лечения является переход на пролонгированные формы препаратов, на которые полностью перешли некоторые европейские страны. В России официально зарегистрировано 2 препарата (октоког альфа и эфмороктоког альфа). В программу «14 высокочастотных нозологий» (14 ВЗН) входит эфмороктоког альфа, который получен с помощью технологии слияния Fc-фрагментов

иммуноглобулинов, выращен на человеческой линии клеток. При использовании этого препарата с частотой инъекций в среднем 2 раза в неделю у более чем 45 % пациентов отсутствовали кровотечения и было достигнуто до 100 % «разрешения» суставов-мишеней (≤ 2 кровоизлияний в суставы-мишени в течение 12 мес), при этом ни у одного из пациентов не было отмечено появления антител при введении препарата. Для введения необходим небольшой объем препарата, что актуально при лечении детей и самостоятельном введении пациентами. Кроме того, по сравнению с использованием стандартной терапии можно получить фармакоэкономический эффект в виде снижения затрат.

Рассмотрены нефакторные методы терапии гемофилии. Вариантом восстановления разорванного каскада коагуляции при гемофилии может быть воздействие на систему тканевого фактора. Препараты-ингибиторы тканевого фактора (концизумаб, марстацумаб), проходящие клинические исследования, образуют за счет высокой генерации тромбина, активации факторов VII и X сгусток без присутствия фактора VIII. Применение других препаратов — ингибиторов антитромбина (фитузирин) — является спорным, поскольку их лечебное действие при гемофилии заключается в создании тромбофилии за счет дефицита антитромбина. Но определенная группа пациентов будет ими пользоваться. Ингибиторы естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S), находящиеся в клинических исследованиях, имеют схожий механизм действия за счет ингибирования одного пути в каскаде коагуляции для сохранения другого, т. е. усиление тромбоза для того, чтобы создать ребаланс кровоточивости. Следующими интересными препаратами являются антитела (эмицизумаб, Mim8), которые имитируют активность фактора VIII, хотя им не являются.

В настоящее время начинаются исследования генной терапии при гемофилии А и В. Будущее терапии связано с современными препаратами, которые позволяют достичь нулевых спонтанных кровотечений и контролировать любую кровоточивость у пациента с гемофилией.

Следующий доклад «Ведение больных с гемофилией А в Московской области: перспективы и возможности для оптимизации лекарственного обеспечения» был представлен **Т.А. Митиной**. Территория Московской области (МО) — не самая большая в стране, но является одной из немногих, население которых увеличивается (за 2022–2023 гг. прирост составил 1,6 млн человек), что обуславливает колоссальную нагрузку на бюджет здравоохранения. В настоящее время в России число больных гемофилией составляет 11 151 человек (64,11 % из них — взрослые), 9184 пациента постоянно получают терапию. Около 60 % случаев заболевания — это тяжелые и среднетяжелые формы, которые требуют лечения.

В настоящее время реализуется профилактический принцип проведения терапии гемофилии. Показаниями для профилактической терапии являются тяжелая форма заболевания, а также среднетяжелая форма, если развивается хотя бы 1 эпизод гемартроза или геморрагических проявлений другой локализации, при активности фактора >3 % при повторных кровоизлияниях в суставы, синовиитах или артропатиях, геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.

Представлены цель и этапы маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями в МО, в том числе информация о Центре орфанных заболеваний МО, подчеркнут мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению пациентов в данном центре.

Ассоциация гематологов МО активно участвует в образовательной деятельности и информационной поддержке врачей-гематологов и пациентов с гемофилией. Московская область в 2022 г. занимала 13-е место по эффективности оказания медицинской помощи по профилю «гематология». Результаты социологического опроса пациентов с гемофилией А в МО показали, что более 80 % больных удовлетворены качеством медицинской помощи и доступностью препаратов и обследования.

Доля больных гемофилией в МО наиболее высокая и составляет 4,27 % от общего числа зарегистрированных пациентов, что в 3,6 раза выше, чем в среднем по стране. МО входит в тройку регионов с самой большой популяцией больных гемофилией (334 человека, в том числе 278 больных гемофилией А (из них 84 ребенка), 56 — гемофилией В (из них 16 детей)) и в десятку регионов по внедрению инновационных методов лечения (нефакторная терапия и пролонгированные препараты), которые получают 39 % пациентов. Терапию получают 278 человек с гемофилией А (70 % взрослых, 30 % детей).

Докладчик представила анализ заявки по программе «14 ВЗН» 2023 г.: 53 % взрослых и детей получают терапию плазменными препаратами, нефакторную терапию получают 13 % больных, пролонгированными факторами — 11 %. Другая ситуация со взрослыми пациентами: 63 % находятся на факторной терапии, при этом некоторые пациенты получают очень высокие дозы; на нефакторной терапии находятся 8 % взрослых; эфморектоког альфа получают 9 % взрослых. Данная ситуация нуждается в коррекции. У детей наблюдается практически идеальная картина: только 30 % пациентов находятся на факторной терапии, остальные пациенты получают инновационную терапию, почти четверть находится на терапии эмицизумабом и 18 % получают пролонгированный препарат эфморектоког альфа. В целом прирост доли инновационных препаратов в лечении гемофилии за 2023 г. по сравнению с 2022 г. составил 10 %.

Представлена информация о Стандарте оказания медицинской помощи больным гемофилией. Приведен анализ стоимости препаратов для лечения гемофилии А, отмечена схожая стоимость пролонгированных форм и препаратов факторов, при этом годовая стоимость пролонгированных форм оказывается ниже при менее частом введении и более низкой частоте побочных эффектов.

В выводах доклада указано, что пациенты с гемофилией в МО получают необходимое лечение и обеспечены необходимым количеством препарата. Ежегодно вводятся инновационные препараты с новыми механизмами действия. В работе по лечению гемофилии необходимо более тесное сотрудничество и обратная связь с федеральными центрами, в первую очередь НМИЦ гематологии Минздрава России, где наблюдаются очень большое количество взрослых пациентов.

В рамках сателлитного симпозиума при поддержке АО «Рош-Москва» **Т.А. Митина** представила сообщение «Преимущество терапии пациентов детского и взрослого возраста с гемофилией А в Московской области». Отмечено, что несколько лет назад такой преимущественности не существовало, пациенты преимущественно наблюдались в федеральных учреждениях либо вообще не получали систематической помощи. Гематологи взрослой сети здравоохранения МО сталкивались с этими пациентами только в urgentных ситуациях и не имели о них предварительного представления. Передача клинической информации крайне важна, и сейчас такой процесс налажен. Информация о пациенте и необходимости лекарственного обеспечения передается детскими гематологами заблаговременно. Взрослые пациенты с гемофилией наблюдаются в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ, в котором работают два высококвалифицированных гематолога — к.м.н. Сергей Геннадьевич Захаров и к.м.н. Илья Николаевич Контиевский. Все «сложные» пациенты с гемофилией, тромбофилией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), беременные и другие получают консультации этих врачей, а также необходимое лечение и берутся под диспансерное наблюдение. Прием строго регламентирован: пациенту необходимо записаться, и в течение 2–3 дней он получит консультацию.

Существуют различные формы гемофилии:

- гемофилия А;
- гемофилия В;
- сочетанная гемофилия (снижение активности факторов VIII и IX).

Кроме того, гемофилию классифицируют в зависимости от активности фактора и наличия ингибитора:

- неосложненная гемофилия (нет лабораторных признаков ингибитора или титр ингибитора $<0,6$ БЕ);
- ингибиторная гемофилия;

- с низкорезагирующим ингибитором — активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ;
- с высокорезагирующим ингибитором — активность ингибитора хотя бы 1 раз превышала 5 БЕ.

Активность фактора VIII ($5-40 \text{ %/1-5 %/}<1 \text{ %}$) коррелирует со степенью тяжести (легкой/средней/тяжелой степени) и фенотипом кровотечений (только при травме/спонтанные редкие/частые); 50–60 % пациентов с гемофилией А имеют тяжелую форму заболевания. У большинства пациентов с тяжелой формой гемофилии А определяется нулевая мутация (полное выключение гена), чаще всего в интроне 22 гена *FVIII*. Гемофилия А до сих пор остается жизнеугрожающим и инвалидизирующим заболеванием. Лечение гемофилии считают эффективным, если кровотечения отсутствуют вовсе. При возникновении >4 эпизодов кровотечений в год пациенту следует получать лечение в профилактическом режиме. Появление ингибитора — самое тяжелое осложнение, связанное с лечением гемофилии. Когда появляется ингибитор, лечение концентратом фактора VIII становится неэффективным и порой опасным, риск смерти увеличивается на 70 %, а внутричерепных кровотечений — в 2,5 раза. Единственным методом лечения в настоящее время в данном случае является индукция иммунной толерантности, хотя использование данного метода не всегда возможно. Это лечение тяжелое и длительное, пациенты к нему часто некомплаентны, 20–30 % пациентов не достигают успеха. Применение данного метода у детей крайне затруднено. Кроме применения антиингибиторного факторного комплекса при ингибиторной форме используют нефакторные препараты — эмицизумаб.

Недостаток заместительной терапии препаратами фактора VIII — короткий период полувыведения, что требует частого введения и создает риски кровотечений в период между введениями.

Постоянная профилактика является стандартом терапии гемофилии А и наиболее эффективна для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Она не позволяет устранить имеющиеся повреждения, но значительно уменьшает частоту кровотечений, может замедлить прогрессирование повреждения суставов и улучшить качество жизни. Альтернативой введению концентратов фактора VIII является использование эмицизумаба — первого зарегистрированного моноклонального антитела для лечения гемофилии А. Препарат является биспецифическим, гуманизированным антителом, миметиком фактора VIII и связывает активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего фактора VIII. Препарат вводят подкожно 1 раз в 1–4 нед. В России зарегистрированы 2 показания для лечения этим препаратом: ингибиторная форма гемофилии и тяжелая форма гемофилии без

ингибитора. Препарат зарекомендовал себя как эффективный и безопасный в многочисленных исследованиях у взрослых и детей. Нежелательные явления в основном связаны непосредственно с введением препарата. Наблюдались назофарингеальные инфекции, повышение температуры тела, у нескольких пациентов были получены тромботические осложнения, в основном в ранних исследованиях при подборе дозы. Зафиксировано несколько случаев тромботической микроангиопатии при совместном применении эмицизумаба с препаратами антиингибиторного комплекса в высоких дозах. Все случаи разрешились после прекращения введения шунтирующих препаратов с последующим возобновлением введения эмицизумаба. В педиатрической популяции тромботических событий не отмечалось. Докладчик сообщила об отсутствии случаев каких-либо осложнений в собственной клинической практике, а также о хорошей приверженности пациентов к введению этого препарата по сравнению с использованием факторов. Накопление опыта позволит «выкристаллизовать» точный портрет пациента для назначения эмицизумаба.

Доклад «Клинические аспекты применения эмицизумаба у детей с гемофилией А» был представлен **Е.Э. Шиллер**. Собственный опыт применения эмицизумаба получен с 2018 г. К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в терапии, при факторной терапии детей с гемофилией А сохраняются риски развития кровотечений, повреждения суставов, развития ингибиторной формы, наблюдается до 30 % случаев кратковременного или длительного развития антительной формы при использовании различных препаратов. При недостаточной эффективности лечения гемофилии наступают социальные последствия для пациентов и членов их семей. Для предотвращения этих событий пациентам с гемофилией необходимо проводить такое лечение, чтобы активность фактора находилась на уровне 12–14 %, что возможно при использовании препарата эмицизумаб. Этот уровень не дает развиваться клинически значимым кровотечениям при гемофилии. Вместе с тем данный препарат применяется только для профилактической терапии и является протезом фактора VIII, наличие фактора сохраняется в крови около 1,5–2 мес. К сожалению, создать активность фактора VIII более равновесной концентрации с помощью дополнительного введения эмицизумаба не получится. Огромным преимуществом лекарства является его подкожное введение. Внутривенное введение факторов грудным детям представляет большую проблему и невозможно в обычных поликлиниках по месту жительства.

Представлены клинические наблюдения лечения детей эмицизумабом.

Первое клиническое наблюдение — успешное лечение эмицизумабом ребенка с тяжелой формой гемофилии без сосудистого доступа начиная с 6-месячного

возраста. В результате лечения эмицизумабом было достигнуто полное отсутствие кровотечений без необходимости введения препаратов фактора VIII.

В другом клиническом наблюдении у ребенка в возрасте 5 мес с тяжелой формой гемофилии А и рецидивирующей внутричерепной гематомой на фоне введения концентрата фактора VIII достигнуты локализация гематомы и восстановление неврологического статуса. В связи с удаленностью места жительства от гематологического центра был назначен эмицизумаб. На фоне введения препарата в течение года не наблюдалось рецидива кровотечений и необходимости введения фактора VIII.

Вместе с тем существуют сложности в диагностике: на фоне терапии эмицизумабом может не наблюдаться серьезных отклонений в результатах исследования гемостаза, выполнение оперативных вмешательств в данных случаях без учета наличия гемофилии и прикрытия препаратами фактора VIII может привести к серьезным осложнениям в виде кровотечений.

Третье клиническое наблюдение — новорожденного ребенка в семье со старшим ребенком с ингибиторной формой гемофилии. При наличии в семье 1 ребенка с ингибиторной формой вероятность появления ингибитора у 2-го ребенка значительно повышается в связи с наличием такой же мутации в гене *FVIII*, поэтому было принято решение о начале профилактической терапии сразу с нефакторной терапии. С возраста 1 мес начата терапия эмицизумабом, в течение 3 мес наблюдалось развитие без осложнений и кровотечений.

Следует отметить, что появление ингибиторов происходит наиболее часто в первые 100 дней введения фактора VIII. Пациенты при лечении эмицизумабом в 1-й линии будут получать препараты фактора VIII только в случае кровотечений, т. е. в стрессовых ситуациях, когда вероятность появления ингибитора и так повышена, поэтому возможность развития ингибиторной формы у таких больных будет выше. При купировании кровотечений при ингибиторной форме необходимо использовать шунтирующие препараты, например коагил. Для оказания помощи при кровотечении без наличия ингибиторов следует использовать концентраты фактора VIII. Таким образом, важно уметь диагностировать эти различные ситуации. Диагностика ингибиторной формы гемофилии в 100 раз дороже, чем обычной формы, и возможна только в 6 лабораториях в нашей стране (Москва, Санкт-Петербург, Барнаул и Одинцово).

Младенцам с гемофилией, нуждающимся в профилактической терапии, также нужно проводить терапию эмицизумабом.

В следующем клиническом наблюдении показана необходимость правильной коррекции дозы эмицизумаба. Препарат рассчитывается строго на массу тела,

и изменение массы тела пациента, которое может быть значительным у детей, влияет на дозировку препарата. При изменении массы тела на 2 кг доза препарата должна пересчитываться — в идеале самими родителями. Части пациентов в критических ситуациях не хватает гемостатической мощи эмицизумаба.

Представлен случай мальчика 16 лет с гематомами кистей без порезов, возникшими после нагрузки на кисти при обработке продуктов на кулинарном мастер-классе в течение 3–4 ч. При серьезной нагрузке таких пациентов нужно переводить на факторную терапию.

Клинические рекомендации в настоящее время позволяют выписать пациентам, получающим терапию эмицизумабом, концентрат фактора VIII только на 10 введений на год на случай кровотечения. Все остальные ситуации должны решаться в стационаре, что повышает нагрузку на гематологов.

Удаление зубов у страдающих гемофилией также требует поддержки шунтирующими препаратами в случае ингибиторной формы или препаратами фактора VIII при неосложненной форме — до момента заживления слизистой.

Препарат эмицизумаб зарекомендовал себя как эффективный и безопасный в клинической практике, но его применение, как и любого другого препарата, должно проводиться в тех рамках, которые и обеспечивают эти результаты. В настоящее время необходимы новые препараты, которые смогут обеспечивать и более высокие концентрации фактора VIII, и более высокую эффективность.

С.Г. Захаров представил доклад «Новые возможности терапии пациентов с гемофилией А». Представлена история терапии гемофилии, отмечены риски заражения гемотрансмиссивными инфекциями при использовании плазменных препаратов факторов (что приводило к заражению большинства пациентов с гемофилией). По результатам опросов, 80 % пациентов с гемофилией сообщают о негативном влиянии заболевания на их работу. В 2018 г. появился препарат эмицизумаб, который является протезом, связывающим 2 фактора свертывания, и никак не влияет на концентрацию фактора VIII. Путь введения препарата подкожный, что существенно облегчает введение пациентом или его родственниками. Препарат показан при лечении ингибиторной или тяжелой форм гемофилии с уровнем фактора VIII <1 %. Существует 3 варианта введения препарата, наиболее рациональный из них — 1 раз в неделю, который позволяет достигнуть равномерной концентрации препарата. Ежемесячное введение, к сожалению, приводит к пиковой концентрации после введения, а к концу месяца остаточной концентрации препарата уже может не хватить для профилактики кровотечения. Как указано в рекомендациях Всемирной федерации гемофилии (WFH),

даже 1 кровотечение может запустить процесс повреждения сустава при гемофилии, поэтому цель профилактической терапии — полное отсутствие кровотечений.

В возрасте 30–40 лет у пациента с гемофилией уже могут быть проблемы с суставами. В центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. В.Ф. Владимирского пациенты принимают не только гематологи, но и травматологи, и существует возможность направлять пациентов на операции по замене суставов (в 2023 г. достигнута договоренность с травматологами о лечении 10 пациентов). Однако пациенты с гемофилией редко лично приходят на прием к врачам по месту жительства, так как получают заключения из федеральных медицинских центров по почте, при этом без осмотра невозможно определить наличие, степень тяжести и план лечения артропатии.

В клинические исследования эффективности и безопасности эмицизумаба HAVEN 1–4 был включен 401 пациент с гемофилией. В исследовании HAVEN 1 при сравнении эмицизумаба с препаратами шунтирующего действия при введении «по требованию» частота кровотечений снижается на 92 % и на 79 % — при профилактическом введении. В исследовании HAVEN 3 сравнивали профилактику кровотечений с помощью эмицизумаба и препаратов фактора VIII — в результате эмицизумаб на 68 % больше снижал частоту развития кровотечений. При длительном наблюдении в исследованиях HAVEN 1–4 было отмечено, что чем дольше пациенты получали эмицизумаб, тем больше снижался риск кровотечений. На 24-й неделе наблюдения 70,8 % пациентов имели 0 кровотечений, к 144-й неделе доля пациентов, имевших кровотечения в течение полугода, составила уже 82,4 %. Медиана годовой частоты суставных кровотечений при использовании эмицизумаба составила 0, что позволяет остановить дальнейшее разрушение сустава или сохранить суставы здоровыми в случае профилактики и предупредить необходимость лечения у травматолога и замену суставов. Применение эмицизумаба позволяет решить проблему таргетных суставов у 98,7–100 % пациентов. На фоне профилактического введения эмицизумаба пациенты отмечают снижение болезненной отечности, боли в суставах, болей при движении, пациентам становится легче ходить. Приверженность к профилактической терапии после перехода на эмицизумаб увеличилась в 2 раза. Из регистрируемых нежелательных явлений большинство (92,2 %) были легкой и средней степени тяжести и не привели к отмене препарата. Наиболее часто (>10 %) наблюдались головная боль, артралгии, реакции в месте введения. Все реакции в месте введения были легкой и средней степени тяжести, 93 % реакций разрешались самостоятельно и не требовали лечения. Частота нежелательных реакций не увеличивалась с продолжительностью применения препарата.

Эмицизумаб используется в мире более 5 лет, его получают уже более 125 тыс. пациентов в 101 стране, самому младшему пациенту на старте терапии было 5 нед, самому старшему — 77 лет. Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны быть обучены технике подкожных инъекций, владеть техникой выполнения внутривенных инфузий для введения препаратов фактора VIII или препаратов шунтирующего действия в случае развития кровотечений, быть проинформированы о том, как вести себя в случае кровотечения или травмы, должны связаться с лечащим врачом в случае кровотечения.

Перевод на терапию эмицизумабом при гемофилии без ингибиторов можно осуществлять без предварительной подготовки. Первую инъекцию препарата можно выполнить на следующий день после инфузии препарата фактора VIII. При ингибиторной форме гемофилии за 24 ч до введения эмицизумаба необходимо отменить препараты шунтирующего действия. Режим введения эмицизумаба: 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, 3 мкг/кг 1 раз в 2 нед и 6 мкг/кг 1 раз в 4 нед. С учетом колебаний концентрации предпочтительнее еженедельное введение препарата. Доза эмицизумаба рассчитывается исходя из действительной массы тела; у взрослых пациентов рекомендуется контролировать массу тела 1 раз в 6 мес. Инфекционное заболевание, в том числе острая респираторная вирусная инфекция, не требует отмены или перерыва в терапии эмицизумабом, при фебрильной лихорадке рекомендуется отсрочить введение эмицизумаба до снижения температуры тела, коррекции терапии острой респираторной вирусной инфекции на фоне применения эмицизумаба не требуется.

Введение препарата необходимо осуществлять в чистый (без сыпи) участок кожи для оценки возможных побочных явлений. В случае развития кровотечений применяется стандартный подход: пациент самостоятельно либо ухаживающее лицо вводит внутривенно препарат фактора VIII или препарат с шунтирующим действием, если кровотечение не остановилось — повторяет введение препарата; положительная динамика клинических проявлений геморрагического синдрома должна быть достигнута в течение 24 ч. Лечение необходимо продолжать до получения четких признаков клинического улучшения: исчезновение боли, восстановление подвижности сустава, уменьшение объема сустава, прекращение кровотечения со слизистых оболочек. При купировании кровотечений на фоне терапии эмицизумабом у пациентов с ингибиторной формой гемофилии могут использоваться эптаког альфа (предпочтительно) или антиингибиторный коагуляционный комплекс (второстепенная опция) в стандартных дозах.

Следующий доклад «Пролонгированные препараты в лечении пароксизмальной ночной гемоглобин-

урии» представил **И.Н. Контиевский**. В докладе отмечено, что ПНГ — жизнеугрожающее орфанное заболевание с комплементопосредованным внутрисосудистым гемолизом. Основными симптомами являются анемия, гемоглобинурия, неспецифические жалобы на утомляемость, слабость, усталость, дисфагию, одышку, может наблюдаться эректильная дисфункция. Около 40–67 % смертей пациентов с ПНГ обусловлены венозными или артериальными тромбозами, связанными с внутрисосудистым гемолизом, 2-е место среди причин смертности занимает почечная недостаточность. У 47 % пациентов наблюдается легочная гипертензия. ПНГ в равной степени поражает мужчин и женщин, наиболее часто диагностируется в возрасте 30–35 лет. Заболеваемость — 1,3 случая, а распространенность — 15 случаев на 1 млн населения.

Ранее до 35 % пациентов умирали в течение 5 лет после постановки диагноза. Появление экулизумаба коренным образом изменило прогноз пациентов с ПНГ, приведя к уменьшению симптомов и осложнений заболевания и повышению выживаемости до уровня общей популяции. Особенностью применения препарата является необходимость его введения 1 раз в 2 нед для сохранения концентрации, позволяющей ингибировать комплемент.

Задачей модификации экулизумаба стало создание длительно действующих антител с быстрым полным устойчивым ингибированием комплемента и более редкой инфузионной нагрузкой. Замена гистидина в 2 разных областях молекулы экулизумаба позволила создать новое моноклональное антитело равулизумаб с устойчивым ингибированием комплемента в течение 8 нед. Равулизумаб разработан на основе экулизумаба и имеет схожие механизм действия и показатели безопасности. Связываясь с компонентом C5 комплемента, равулизумаб попадает в лизосому, где оставляет C5 для деградации и снова выделяется в кровоток и связывает вновь синтезированный C5. В клиническом исследовании с участием пациентов с ПНГ, не получавших ингибиторы системы комплемента, были показаны большее снижение частоты трансфузий в группе равулизумаба (73,5 %) по сравнению с группой экулизумаба (66,1 %) и нормализация уровня лактатдегидрогеназы — 53 и 49 % соответственно. Также прорывной гемолиз встречался реже у пациентов при лечении равулизумабом (4 %) по сравнению с экулизумабом (10 %). Концентрация свободного C5 в группе равулизумаба оставалась постоянно низкой, тогда как при введении экулизумаба наблюдалось его повышение перед очередным введением. В исследовании фармакокинетики равулизумаба было показано, что его эффективная концентрация может сохраняться до 12 нед. Таким образом, равулизумаб не уступал экулизумабу по всем конечным точкам при сопоставимой безопасности.

Режим введения равулизумаба следующий: после введения начальной нагрузочной дозы (2400–3000 мг) через 2 нед вводится следующая доза (3000–3600 мг), в дальнейшем продолжается поддерживающая терапия с режимом введения 1 раз в 8 нед. Расчет дозы проводится в зависимости от массы тела пациента. При лечении равулизумабом пациент получает не более 7 введений поддерживающей терапии в год, что существенно облегчает его жизнь, сохраняет ее качество, а также профессиональные возможности пациентов и создает меньшую нагрузку на здравоохранение. Преимуществом равулизумаба по сравнению с экулизумабом является более длительный период полувыведения, что создает меньшие риски рецидивов прорывного гемолиза, особенно в случаях задержки лекарственного обеспечения.

О.А. Алешина представила доклад «Современная стратегия диагностики и лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых». В новой классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. среди В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) выделены новые подтипы — *ETV6::RUNX1-like*, которые более актуальны для детей и сложны для диагностики. Для верификации новых подтипов необходимо определение профилей экспрессии генов или большая панель генетической диагностики. Также включен новый вид острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) — *TCF3::HLF*. НК-клеточные лейкозы вновь отнесены к лимфомам.

Чтобы поставить диагноз В-ОЛЛ в соответствии с новой классификацией, нужно провести несколько этапов диагностики: от цитогенетического исследования, флуоресцентной гибридизации *in situ*, прицельного молекулярного исследования до определения профиля экспрессии генов — всего 24 шага. Это требует разработки новых диагностических панелей. В то же время следует отметить, что большинство этих сложных для диагностики видов ОЛЛ (кроме Ph-like у взрослых, который мы не диагностируем) в большей степени относятся к детской заболеваемости или встречаются крайне редко. Тем не менее это важно для взрослых пациентов, поскольку более чем половина случаев В-ОЛЛ у взрослых — это группа неблагоприятного прогноза и высокого риска. Все подтипы ОЛЛ, которые позволяет выделить новая классификация, имеют отличия в прогностической значимости для выживаемости. Для Т-клеточных ОЛЛ (Т-ОЛЛ) схема проще — 9 шагов. С учетом того, что возможностей таргетной терапии здесь меньше, прицельная диагностика менее важна, чем при В-ОЛЛ.

Часто возникает вопрос, почему у детей выживаемость 90 %, а у взрослых не получается перейти уровень 60–70 %. Здесь во многом играют роль биологические возможности опухоли. У детей больше благоприятных вариантов лейкозов, а у взрослых — больше половины неблагоприятных.

В российских клинических рекомендациях имеются 2 протокола — ОЛЛ-2009 и менее интенсивный ОЛЛ-2016, — перешедших из клинических исследований в практику. При анализе применения этих 2 протоколов отмечена сопоставимая эффективность, что очень важно, поскольку в ОЛЛ-2016 предпринята деинтенсификация, т. е. уход от высокодозных блоков. ОЛЛ-2016 позволил сделать важный вывод в отношении Т-ОЛЛ и показать, что аутологичная трансплантация как высокодозная консолидация не определяет прогноз у этих больных. В обновленной версии клинических рекомендаций уже нет пункта о том, что при Т-ОЛЛ нужно проводить аутологичную трансплантацию (нет показаний). Разница в зависимости от подварианта также не претерпела изменений. Уход от высоких доз мог привести к потере эффективности терапии среди различных вариантов Т-ОЛЛ, но этого не произошло.

Докладчик отметила, что продолжается исследование цитогенетических и молекулярных особенностей для адаптации под российский протокол и собственные данные. Полученные результаты сопоставимы со всеми международными исследованиями. Цитогенетические группы среди В-ОЛЛ высокого риска имеют прогноз значимо хуже, чем стандартный риск. Что касается Т-ОЛЛ, в 2017 г. в классификации ВОЗ впервые выделен в отдельную группу вариант ЕТР из ранних предшественников Т-клеток с учетом крайне неблагоприятного прогноза в этой группе. Данные собственного исследования также показывают для этого варианта значительно более худшую общую выживаемость (ОВ) и более высокую частоту рецидивов. Стоит отметить, что это ранние рецидивы, у большинства пациентов рецидив развивается в течение первых 0,5–1 года.

Еще одной задачей проведенного исследования было оценить роль минимальной остаточной болезни (МОБ) в разные сроки. В первую очередь следует отметить, что +70-й день после завершения индукции, как показали все международные протоколы, является очень важной точкой для принятия решения о дальнейшей терапевтической тактике. У порядка 40 % пациентов с В-ОЛЛ и 23 % с Т-ОЛЛ к концу индукционной терапии выявляют персистенцию МОБ. Это группа с высокой вероятностью развития рецидива. В рамках многофакторного анализа персистенция МОБ являлась самым сильным фактором прогноза в протоколе ОЛЛ-2016, хотя и вид ЕТР-ОЛЛ, и цитогенетическая группа высокого риска — те факторы, которые также могут обуславливать прогноз. Докладчик сообщила, что с учетом этих данных предпринята попытка изменить стратегию лечения ОЛЛ. Для Т-ОЛЛ при длительной персистенции МОБ (при сохранении на +133-й и +190-й дни) в терапию включали курс с венетоклаксом, чаще всего — комбинацию децитабин + венетоклак. Часто лечение было эффективным с исчезновением МОБ, но у всех пациентов

развился рецидив, и они погибли в течение 1,5 года от начала лечения. В результате анализа было выявлено, что все эти пациенты были с ЕТР-вариантом ОЛЛ. Соответственно, при этом варианте необходимо разрабатывать новые схемы в более ранние сроки. Кроме того, было отмечено, что применение аутологичной трансплантации как высокодозной консолидации в этой группе также не могло изменить прогноз. Поэтому даже для группы ЕТР нет показаний для аутологичной трансплантации как высокодозной консолидации.

Другая ситуация при терапии В-ОЛЛ. При смене терапии В-ОЛЛ в пилотной группе из 5 пациентов принятие решения происходило на +133-й и +190-й дни. Даже на фоне поддерживающей терапии происходила персистенция МОБ, необходимо было применять иммунотерапию. Прогноз пациентов улучшился, при этом ни у одного из этих пациентов не была выполнена аллогенная трансплантация с учетом того, что была получена быстрая редукция МОБ.

При сравнении 2 протоколов, к сожалению, 35–40 % пациентов имеют рецидив В-ОЛЛ. Известно, что терапия рецидивов и рефрактерных форм малоэффективна, несмотря на появление новых подходов к лечению. Чем раньше развился рецидив, тем более неблагоприятна ситуация (особенно при развитии рецидива в первые 18 мес). У пациентов с первичной рефрактерностью, т. е. не ответивших на первые 2 курса терапии, результаты крайне неблагоприятные. Таких пациентов около 5 %.

В современных рекомендациях сохраняются химиотерапевтические подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм, к которым относятся применение и флударабинсодержащих курсов, и митоксантрона с бортезомибом. Включение бортезомиба показывает эффективность при лечении Т-ОЛЛ и Т-лимфобластных лимфом. Что касается таргетной и иммунотерапии, при Ph⁺- и при Ph⁻-ОЛЛ включение иммунотерапии — это новый подход к лечению рецидивных и рефрактерных форм, появившийся в 2014 г. В США уже зарегистрирована CAR-T-клеточная терапия для детей и молодых взрослых, но в нашей стране, к сожалению, этот метод не применяется, идут клинические разработки.

В настоящее время есть возможность применения блинатумомаба и инотузумаба в качестве монотерапии. Однако возникает вопрос выбора препарата для назначения с учетом сопоставимых данных по эффективности, но имеющих различий в токсичности терапии. Так, существует вероятность развития веноокклюзионной болезни после применения инотузумаба, и если пациент — потенциальный кандидат для аллогенной трансплантации, то рассматривается назначение терапии блинатумомабом. Но у блинатумомаба есть такие осложнения, как синдром выброса цитокинов и нейротоксичность, которые чаще развиваются

у пациентов с развернутыми рецидивами. У пациентов с большой опухолевой массой рассматривается назначение инотузумаба, если предполагается высокий риск таких осложнений.

Результаты иммунотерапии рецидивирующих форм ОЛЛ пока не являются оптимистичными: медиана ОВ составляет 5,2–6,5 мес. Апробация комбинации блинатумомаба с таргетными препаратами в НМИЦ гематологии Минздрава России показала более оптимистичные данные с ОВ 47–55 % и безрецидивной выживаемостью 39–68 %. Представлен собственный опыт применения CAR-T-клеточной терапии у 4 пациентов с рецидивами ОЛЛ, 2 из которых получали уже 6-ю линию терапии. К сожалению, несмотря на полученные ответы, 3 из 4 пациентов умерли, в живых остается только 1 пациент, получавший CAR-T-клеточную терапию по поводу рецидива нейрорлейкоза.

Основными терапевтическими тенденциями в лечении ОЛЛ в настоящее время являются применение педиатрических протоколов; внедрение в 1-ю линию терапии В-ОЛЛ моноклональных антител (ритуксимаб, инотузумаб, блинатумомаб); включение в 1-ю линию специфического для Т-ОЛЛ препарата неларабин (не показавшее эффективности); включение в 1-ю линию ингибиторов тирозинкиназ (дазатиниб) и ингибиторов протеасом (бортезомиб); мониторинг МОБ и принятие терапевтического решения исходя из показателей МОБ-статуса; внедрение в 1-ю линию CAR-T-клеточной терапии.

Большое число клинических исследований по включению иммунотерапии в 1-ю линию лечения ОЛЛ у взрослых и детей демонстрируют оптимистические результаты даже у возрастных пациентов. В прошлом году на конференции SOHO был продемонстрирован новый протокол лечения ОЛЛ в 1-й линии комбинацией Нупег-CVAD с блинатумомабом и инотузумабом, при МОБ-негативности в группе высокого риска планируется выполнение аллогенной трансплантации и поддерживающая терапия в других группах, при МОБ-положительности — во всех группах пациентов использование CAR-T-клеточной терапии, при сохранении МОБ-положительности — выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. На конференции SOHO2023 должны быть представлены результаты использования этого протокола.

Новый протокол лечения ОЛЛ НМИЦ гематологии Минздрава России включает принятие решения на основании оценки персистенции МОБ после окончания индукции: добавление 1 курса лечения блинатумомабом после +70-го дня при В-ОЛЛ или комбинации венетоклакса с химиотерапией в течение 56 дней. Для ЕТР-ОЛЛ возможно включать венетоклакс уже в индукцию ремиссии.

Представлен опыт применения блинатумомаба у 10 пациентов с В-ОЛЛ с персистенцией МОБ

на +70-й день. У всех пациентов после введения препарата был достигнут МОБ-отрицательный статус, 1 пациентке с перестройкой MLL выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, остальные находятся под наблюдением. Возможно, такие пациенты относятся к Ph-like ОЛЛ, поэтому вопрос о применении таргетных препаратов в поддерживающей терапии у них остается открытым.

Заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга **И.В. Гальцева** сообщила о возможности выполнения мониторинга МОБ у больных с острыми лейкозами в НМИЦ гематологии Минздрава России на безвозмездной основе за счет разных источников финансирования, в том числе за счет поддержки данных исследований благотворительными фондами, и предложила направлять биоматериал пациентов в рамках не только клинических исследований, но и обычной практики.

Второй день конференции открылся сессией «Лечение и диагностика пациентов с онкогематологическими заболеваниями». Первым был доклад «Многоклеточная резистентность клеток острого миелоидного лейкоза *in vitro*: механизмы и клинические корреляции», представленный **Р.С. Фадеевым**. Докладчиком описана характеристика планарных и трехмерных клеточных культур, подчеркнута роль градиентов в культурах.

Сфероидные культуры клеток служат клинической моделью многоклеточной резистентности в бессосудистых участках солидных опухолей. Культуры гемопоэтических клеток по сути являются суспензией, образование сфероидных культур из них требует определенных технических действий. Вместе с тем такие сфероидные гемопоэтические клеточные культуры могут повторять расположение плотно упакованных клеток в костном мозге в случае бластного криза или острого лейкоза. При этом их резистентность к действию цитостатиков многократно возрастает. В условиях многоклеточной резистентности происходит не только повышение секреции цитокинов, конституционально присущих этим клеткам, но и появление *de novo* цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, которые этим клеткам не присущи. При иммунофенотипировании и оценке внутриклеточного монооксида азота были выявлены новые маркеры, которые в норме не характерны. Вероятно, в этих условиях происходит изменение микроокружения клеток, которое в свою очередь может влиять на их свойства. Полногеномное секвенирование РНК с анализом баз данных показало, что в условиях многоклеточной резистентности в клетках происходит активация провоспалительных сигнальных путей — как известного транскрипционного пути NF-κB, так и STAT-сигналинга транскрипционных факторов, а также ответов на интерферон α и γ. При анализе дифференциальной экспрессии генов, характерной именно для этого состояния многоклеточной

резистентности, обнаружено, что 92 гена могут быть с усиленной экспрессией и 29 генов — с пониженной. Результаты анализа этих генов с использованием известных баз данных показали, что происходит активация провоспалительных каскадов, связанных с метаболизмом, в том числе со стероидами и кетостероидами. Уменьшенная экспрессия сопряжена с противовоспалительными каскадами, что в принципе характерно, так как при активации воспаления подавляется противовоспалительная активность.

С целью идентификации молекулярных мишеней были выделены 3 гена-концентратора (Hub), т. е. те гены, которые важны для формирования всех межмолекулярных связей: *TNF* (фактор некроза опухоли), *ITGAX* (интегрин αX), *SREBF1* (фактор, индуцирующий выработку стероидов). Поскольку ключевым является фактор некроза опухоли, проведена оценка, насколько он может приводить к активации транскрипционного фактора NF-κB. Установлено, что действительно происходит активация этого фактора, кроме того, под контролем транскрипции данного фактора находится порядка 300–400 генов, которые активированы в этих клетках. Таким образом, очевидна молекулярная основа воспаления, которое непосредственно обусловлено активацией NF-κB. Защита опухолевой клетки непосредственно обусловлена 2 семействами генов или белков: *IAP* и *BCL-2*. При построении путей взаимодействия между 3 генами (NF-κB, *IAP* и *BCL-2*) обнаружено, что эти гены не только взаимодействуют друг с другом, но и могут коэкспрессироваться. Это говорит о том, что эти гены и механизмы защиты могут быть напрямую вовлечены в формирование клеточной резистентности.

С помощью базы данных была оценена взаимосвязь выявленных генов с течением острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Ассоциации гена *TNF* с течением и мутациями других генов выявлены не были, тогда как *ITGAX* достоверно коррелирует с течением ОМЛ, снижая выживаемость, при этом показано, что точковые мутации, инсерции и делеции этого гена могут участвовать в прогнозе данного заболевания. Ген *SREBF1* также высокоассоциирован с течением ОМЛ. Полученные данные говорят о том, что представленная модель (больше биомедицинская) может отражать то, что происходит в клетке *in vivo*. ОМЛ ассоциирован с воспалением, и костный мозг при этом заболевании представляет собой хронически поврежденную ткань, в которой выражено опухолевое или опухолевоассоциированное воспаление.

Аналогов данной модели нет. Используя довольно простую и дешевую модель, можно в определенной степени симулировать то, что происходит с опухолевыми клетками в костном мозге при ОМЛ. Обобщая, можно сказать, что эти клетки формируют уникальное опухолевое микроокружение, состоящее из цитоки-

нов, хемокинов и ростовых факторов, приобретают воспалительный фенотип. Затем эти цитокины путем аллокринной или аутокринной, в данном случае паракринной, регуляции приводят к активации классических STAT- и NF-κB-зависимых сигнальных путей, под промотерными участками которых располагаются гены защиты. Это приближает к пониманию того, как биологи могут помочь в лечении ОМЛ или хотя бы в увеличении 5-летней выживаемости больных. В дальнейшем можно будет использовать человеческие *in vitro/ex vivo* модели, воспроизводить тканевое микроокружение (принципиально возможно формирование «нишевости» — уникального взаимодействия клеток с микроокружением), осуществлять высокосодержательный и высокопроизводительный скрининг на этих клетках перспективных лекарственных препаратов.

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

Одно из таких направлений — ось CCL5/CCR5, хемокиновый каскад, который в настоящее время рассматривается как один из проводников опухолевого роста и становится мишенью для лечения не только при иммунодефиците. CCR5 является трансмембранным рецептором, посредником и стартером многих сигнальных каскадов (CCL3, CCL4, CCL5 и CCL8). Эти пути связаны с активацией NF-κB. CCR5 экспрес-

сирован на большом количестве клеток, играя основную роль в воспалительной реакции, фактически направляя клетки к очагу воспаления. Совместная экспрессия CCR5 и CD38 приводит к более быстрому и активному росту опухолевой ткани. Кроме того, это основной рецептор вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го типа. Этот же путь задействован в персистенции ВИЧ и развитии клинических проявлений инфекции — синдрома приобретенного иммунодефицита. Гиперэкспрессия CCR5 была обнаружена при многих опухолях человека и может быть следствием онкогенной трансформации вследствие «обучения» нормальных рекрутированных клеток либо накопления исходно обученных клеток внутри опухоли для противодействия иммунному ответу. Роль оси CCL5/CCR5 в прогрессии опухоли многогранна: усиление роста опухоли и дегенерации соединительной ткани путем активизации матриксных металлопротеаз, увеличение миграции опухолевых клеток. CCR5⁺ — стволовые опухолевые клетки, которые значительно более активно пролиферируют, что связано с повышенной репарацией ДНК после воздействия препаратов (доксорубицин) или лучевой терапии. Секретируемый опухолевыми клетками и микроокружением CCL5 снижает цитотоксическую активность химиотерапии, стимулирует поглощение питательных веществ, способствует миграции эндотелиальных клеток с образованием новых микрососудистых пулов и привлекает нормальные клетки для выстраивания опухолевого микроокружения.

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

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

Доклад **А.Б. Зулькарнаева** «Принципы проведения инициативных исследований» был посвящен планированию, проведению собственных исследований и представлению их результатов. Наука должна менять мир к лучшему путем транслирования результатов научных исследований с хорошей методологией в клинические рекомендации и далее в практическое применение. Как правило, это результаты не одного

исследования, а обобщение нескольких в виде мета-анализа. В ряде случаев условие хорошей методологии не соблюдается, что приводит к «научному браку». В настоящее время более 50 % исследований не воспроизводятся самими авторами, более 60 % не воспроизводятся другими авторами.

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

Второй принцип — четко определить клинические точки. Например, изучать концентрацию тромбоцитов можно разными способами: определять уровень тромбоцитов на конец курса, оценивать динамику, долю субъектов, которые достигли определенного уровня тромбоцитов. Для каждой из этих конечных точек по-разному будет оцениваться эффект и рассчитываться размер выборки. При выборе конечных точек достаточно ориентироваться на схожие исследования. Также в рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейского агентства по лекарственным средствам указано, что исследователям желательно использовать в качестве конечных точек. Представлены 3 различных варианта анализа динамики одних и тех же показателей, имеющих разные выводы в зависимости от применяемого метода. К специалистам по статистике лучше обращаться на этапе планирования исследования. Если исследование хорошо спланировано, вполне возможно для анализа их не привлекать. Однако грамотно спланировать исследование без биостатистиков крайне сложно.

Третий принцип — хорошо описать дизайн исследования. Это является проблемой отечественных академических исследований, в отличие от коммерческих рандомизированных клинических исследований. Не бывает качественного исследования без хорошо написанного протокола. Протокол исследования составляют по определенным правилам. Эти правила, а также рекомендации для более чем 100 типов исследований представлены на сайте www.equator-network.org. Для описания клинического примера в различных областях есть

8 рекомендаций. Если выполнить рекомендуемый план действий, можно избежать ряда ошибок в исследовании. При проведении диссертационного исследования, как правило, утверждается его протокол. Само исследование обычно состоит из 4–5 задач, каждая из которых является отдельной частью исследования со своей частью протокола. В зависимости от задач (например, оценка распространенности или заболеваемости) исследования будут отличаться. Важно осуществлять планирование исследования. Например, большие фармацевтические фирмы публикуют протоколы своих исследований. Если опубликовать протокол своего инициативного исследования, при описании результатов можно будет показать, что представлено именно то, что планировалось.

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

Особыми считают исследования эквивалентности, которые доказывают отсутствие различий между разными методами. Это сложнее, чем доказывать наличие различий. Необходимо заранее учитывать, что конкретно будет исследоваться.

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

Приведем пример. Цель исследования — разработать прогностическую модель. У сидящих в зале гематологов определим 10 различных признаков и построим статистическую модель, которая с высокой вероятностью предсказывает, какую окрошку (на кефире или на квасе) они предпочитают. Но если из зала уйдут гематологи и зайдут нефрологи, то эта модель работать не будет. Чтобы модель предсказывала, необходима внешняя валидация.

Другой пример, когда не учитываются методологические особенности используемых статистических методов. Например, метод Каплана–Мейера содержит допущение о неинформативном цензурировании, при котором причина выбытия пациента из исследования не связана с исходом интереса. Если пациент в ходе исследования влияния лечения препаратами на выживаемость умрет не от заболевания, а от осложнения

применения изучаемого препарата, такое цензурирование будет информативным и анализ будет проведен неверно.

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

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

Целью исследования было провести оценку адаптивного клеточного иммунитета у пациентов с ХЛЛ в сопоставлении с данными клинического и иммунологического мониторинга в условиях применения раз-

личных ритуксимабсодержащих режимов иммунохимиотерапии. Обследованы 60 больных ХЛЛ, ранее не леченных или имеющих резистентность к предшествующим курсам химиотерапии. У 43 % пациентов была диагностирована II стадия заболевания, у 57 % — III и IV стадии. Пациенты были обследованы до начала и после проведения 6 курсов индукционной терапии по схеме R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид), в процессе поддерживающей терапии ритуксимабом в течение 2 лет, а также в процессе проведения терапии бендамустином и ритуксимабом. Методом иммунофенотипирования оценивали количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессию активационных и костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным фенотипом. Были использованы результаты аналогичного обследования 20 практически здоровых лиц. После индукции ремиссии курсами терапии по схеме R-FC и достижения полного ответа было снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов за счет уменьшения Т-хелперной и цитотоксической популяций и количества НК-лимфоцитов. У больных с рецидивами/резистентностью в процессе терапии ритуксимабом и бендамустином наблюдались еще более глубокое угнетение параметров иммунной системы также за счет снижения Т-хелперной, цитотоксической популяций, количества НК-клеток и высокий уровень активации Т-лимфоцитов ($CD3^{+}HLA-DR^{+}$). Были исследованы Т-регуляторные клетки с различным фенотипом у больных ХЛЛ после терапии R-FC и поддерживающей терапии ритуксимабом. Количество Т-регуляторных клеток $CD4^{+}CD25^{+high}CD27^{-}$ не отличалось от нормальных значений при достижении частичной или полной ремиссии. Количество Т-хелперов 2-го порядка по маркеру CD294 после проведения поддерживающей терапии ритуксимабом было резко снижено. Уровень лимфоцитов с супрессорной активностью $CD8^{+}CD28^{-}$, показатели периферических Т-регуляторных клеток сохранялись значительно повышенными при данных видах терапии даже при достижении ремиссии. У больных с рецидивами/резистентностью, получивших терапию ритуксимабом и бендамустином, до начала лечения количество Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4^{+}CD25^{+high}CD127^{-}$ было увеличено, затем снижалось до показателей здоровых лиц, однако сохранялось увеличенное количество Т-регуляторных клеток $CD8^{+}CD28^{-}$. При достижении ремиссии возрастало количество положительных по CD28 цитотоксических лимфоцитов. Несмотря на достижение полной ремиссии, у пациентов с ХЛЛ сохранялось значительное снижение абсолютного количества Т- и НК-лимфоцитов как факторов адаптивного врожденного иммунитета. Длительная терапия ритуксимабсодержащими режимами приво-

дит к угнетению Т-хелперов 2-го типа, регулирующих функцию эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. В структуре CD8⁺-популяции Т-лимфоцитов преобладают клетки с супрессорной активностью CD8⁺CD28⁻, являющиеся индуцированными Т-регуляторными клетками. Возможно, именно эта популяция играет роль в развитии толерогенных иммунных механизмов.

Докладчик также представила предварительные данные по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Иммунологическое исследование проведено 12 пациентам с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Оценивали количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессию костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах, количество Т-регуляторных клеток с различным фенотипом. Сравнивали показатели пациентов с показателями практически здоровых лиц. Основные субпопуляции лимфоцитов не отличались от нормальных значений. Выявлено значительное снижение количества Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127⁻ у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но увеличение количества клеток CD4⁺ и CD8⁺, костимулирующих молекулу CD28. Исследования в этом направлении продолжаются.

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

Докладчик представила историческую справку развития отечественной науки. В дореволюционной России существовало 11 университетов, в которых разработки велись мультидисциплинарно. В советский период в связи с необходимостью быстрой подготовки большого количества специалистов университеты были разделены на множество организаций, и первоначально это дало ожидаемый эффект. С 1986 г. российская наука стала «умирать». На сегодняшний день мы

занимаем только 2 лидирующих места в мире — по бессмысленности бюджетных вложений в науку и оттоку исследователей из науки.

В настоящее время в мире существует тенденция проведения не только отдельных исследований: для выполнения типовых исследований объединяются города и страны. Превосходящие точки роста — объединения нескольких стран.

Однако сейчас ситуация сложнее, чем представляется. Что такое исследовательская деятельность? Это процесс, результатом которого являются факты и технологии. На него давят вызовы, и нельзя быть застрахованными от следующих пандемий, всегда есть «черные лебеди», определенная повестка. Поэтому привычный процесс, который конвертирует что-то неизвестное в возможно готовое к потенциальному использованию, уже утратил свою актуальность. Исследовательская деятельность безгранично усложняется.

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

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

Существует также понятие закона ускоряющейся отдачи. XXI в. соответствует 20 тыс. прошедшим годам технологического развития. Мы живем в том мире, когда не можем догнать свое собственное технологическое развитие. Люди как ценная единица обрабатываемой информации должны объединяться с искусственным интеллектом и всеми технологиями в мире. При этом после запуска информацию не остановить. Мы живем в неостановимом процессе.

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

Обычно науку разделяют на фундаментальную и прикладную, что привело к непреодолимой пропа-

сти между «башнями из слоновой кости». Такое разделение утопично, это снижает результативность научной деятельности. Естественно, наука является единой и неделимой. Современная управленческая практика выделяет 3 направления исследовательской деятельности: квадрант Бора (фундаментальные исследования), квадрант Эдисона (прикладные), квадрант Пастера (пользователь-ориентированные).

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

Квадрант Пастера является объединяющей областью формирования новых возможностей. Если работать в этой области, то в фундаментальной области (области поиска) можно найти недостающие части, а прикладная область является областью овеществления, тогда в этом поле мы едины. Сейчас в мировом научном сообществе активно развивают работы из квадранта Пастера. Проводятся трансформационные исследования, создаются альянсы, огромные научные программы. Процесс научной деятельности должен быть направляемым, он не должен отдаваться на откуп ученым и не должен быть управляемым директивно, надо всего лишь создать точку интереса. Самые прорывные разработки, технологии, инновации были созданы в лабораториях транснациональных корпораций, которые давали больше результата, чем все научное сообщество. Все хорошее, что мы имеем сейчас, было создано работой из квадранта Пастера. Обычная линейная модель инноваций уже не работает, необходимо создавать определенную экосистему, где люди будут работать вместе, чтобы получать необходимые результаты. Транснациональные корпорации сейчас свернули эту научную работу, так как оказалось, что вместо создания собственных технологий дешевле покупать готовые.

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

ции, чтобы они отвечали за маленькие части большого проекта. Данный процесс называется «принцип конечной игры».

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

Приняты меры научного менеджмента и улучшения разработок. Министерству науки и образования предложено создание рекурсивной самоуправляемой экосистемы или сообщества (по типу HIBAR, DNCT, ISRN (Improvement Science Research Network)). Это необходимо для выявления трудностей, первоочередных и долгосрочных потребностей в области гематологии, сети исследовательских компетенций и заделов академического научного сообщества, а также запросов и мощностей реального бизнеса для трансформации полученных сведений в конкретные проекты по принципу «конечной игры», чтобы исследователи действительно делали что-нибудь качественно, а не только транслировали зарубежные разработки. Трансляция в России зарубежных прорывных исследований происходит с опозданием в 25–30 лет.

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

Е.И. Желнова представила доклад «Терапия множественной миеломы после трансплантации». В России существует тенденция роста заболеваемости ММ и смертности от нее. Возможно, увеличение показателей заболеваемости связано с улучшением диагностики и лечения. Почти 50 % пациентов с ММ после

постановки диагноза живут более 5 лет, некоторые — 10 и 15 лет.

Происходит бурное развитие в области разработки препаратов для лечения ММ. Выделены разные периоды, которые позволили по-другому смотреть на эту болезнь. Конечно, это появление ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. С 2015 г. речь идет о появлении «R-CHOP» для ММ, когда вводят моноклональное антитело, а потом проводят химиотерапию. С 2023 г. в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) для больных — кандидатов на трансплантацию в качестве 1-й линии терапии рекомендован курс Dara-KRd (даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон). Однако, несмотря на разработку новых препаратов, на протяжении 40 лет обсуждается трансплантация костного мозга (ТКМ).

Первый вопрос, на который отвечает врач, является ли больной ММ кандидатом на трансплантацию или нет. Терапия не сильно редуцировалась: сначала идет этап индукции, затем консолидация, сбор клеток, трансплантация и длительная поддержка. В настоящее время моноклональные антитела и иммуномодуляторы используют в 1-й линии терапии и предлагают их использовать на более ранних этапах. Однако применение этих препаратов связано с определенными проблемами.

Одна из проблем — снижение качества сбора стволовых клеток на трансплантацию, поскольку иммуномодуляторы вызывают некий склероз стромы и микроокружения. Чтобы собрать стволовые клетки, применяется такой препарат, как плериксафор, стоимость которого высока. Из-за высокой стоимости моноклональных антител и плериксафора стоимость терапии первичной ММ становится очень высокой, в связи с чем ее не могут себе позволить большинство клиник, не только российских, но и в зарубежных странах с высоким уровнем доходов.

Еще одна проблема — резистентность. Возможно, резистентность вызывает более раннее использование моноклональных антител. Кроме того, ключевым образом на резистентность влияет поддерживающая терапия. В рекомендациях прописано, что поддерживающая терапия применяется до прогрессирования. Если у пациентов, получающих леналидомид 4,5–5 лет, не наблюдается прогрессирования, препарат не отменяют из-за риска развития рецидива. ММ — «бесконечная» болезнь, трансплантация — 1-й этап, который показан только в 1-й линии терапии, после нее пациент может прожить более 5 лет с постоянной терапией рецидива.

Большое количество препаратов обусловлено тем, что ММ — очень гетерогенное, клональное заболевание, и препарат, который был использован, далее не действует.

Целью доклада не было убедить в необходимости проведения трансплантации в 1-й линии терапии. Для

выживаемости пациента важно, когда произойдет рецидив после трансплантации. Прогноз при ранних рецидивах гораздо более неблагоприятный, чем при рецидиве после поддерживающей терапии.

В рекомендациях, в том числе Минздрава России (опубликованы в 2020 г., сейчас готовятся новые), сказано, как лечить рецидивы. Отличие российских рекомендаций от международных заключается в том, что в них до сих пор содержатся старые схемы терапии. В повседневной практике не всегда доступны новые препараты, хотя для улучшения выживаемости лучше использовать именно их. Кроме того, нет сомнений в том, что 3 препарата лучше, чем 2. С 2015 г., когда были открыты моноклональные антитела, использование 3 препаратов превалирует вне зависимости от того, получает ли больной терапию 1-й линии или по поводу 1-го или последующего рецидива. В следующей схеме будет уже 4 препарата, поскольку миелому необходимо лечить препаратами с разными механизмами действия. Непрямое сравнение показывает приблизительно равную эффективность различных схем тройной комбинированной терапии.

Нет сомнения, что при развитии рецидива следует назначать моноклональные антитела. В исследовании POLLUX моноклональное антитело даратумумаб показало преимущество, особенно в терапии раннего рецидива ММ, в показателях выживаемости в группах раннего и позднего рецидивов. Известно, что схема Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) эффективна, однако что делать, если пациент получал леналидомид на этапах индукции, поддерживающей терапии, при рецидиве и имеет резистентность к базовому препарату? Результаты всех исследований моноклональных антител и ингибиторов протеасом показали, что до 20 % больных имеют резистентность к леналидомиду. У таких пациентов хуже показатели выживаемости и ответ на терапию. Есть 2 варианта курсов терапии, в которые не включен леналидомид. Часть из них не зарегистрирована для лечения в 1-й линии рецидива после трансплантации, однако эти схемы назначают, если нет сомнения, что они позволят добиться стабилизации заболевания и продолжительность жизни пациента будет более 5 лет.

Одно из исследований такой терапии с новым ингибитором протеасом карфилзомибом — CANDOR. Его результаты показали, что более 50 % пациентов достигают ответа и стабилизации заболевания и проживают более 2 лет. В исследовании IKEMA по изучению моноклонального антитела изатуксимаб в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd) продемонстрированы аналогичные результаты: эффективность назначения триплета с моноклональным антителом при рецидиве после трансплантации. При этом все 3 моноклональных антитела эффективны и зарегистрированы для применения с помалидоми-

дом и дексаметазоном. В исследованиях ELOQUENT-3 (Elo-Pd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон)), APOLLO (Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон)), ICARIA (Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон)) продемонстрированы хорошие результаты лечения, даже у пациентов с резистентностью после нескольких линий терапии.

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

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

Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания представлены ПМФ, ИП и эссенциальной тромбоцитемией. При ИП часто бывает мутация гена *JAK2*, а также другие мутации. Они приводят к гиперплазии кроветворения, которая носит патологический характер и является аномальной. ИП — редкое заболевание. Первичная заболеваемость составляет 0,4–2,8 случая на 100 тыс. населения, распространенность — 4–30 случаев на 100 тыс. населения. С возрастом заболеваемость растет, средний возраст при постановке диагноза ИП составляет около 60 лет. Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Медиана выживаемости — 14,1 года. Признаки ИП хорошо известны — эритроцитоз, лейкоцитоз и тромбоцитоз. Симптомы ИП многообразны: одними из наиболее частых и выраженных являются кожный зуд, возникающий после контакта с теплой водой и значительно нарушающий качество жизни, и гепатоспленомегалия. Характерно, что заболевание часто протекает медленно и даже бессимптомно, потом появляются симптомы, прежде всего слабость и кожный зуд. Пациенты отмечают, что заболевание влияет на разные аспекты их жизни, существенно ухудшая ее качество. Кожный

зуд присутствует у большинства пациентов и крайне сложно купируется. Полнокровие, или плетора, — типичный признак заболевания, может быть плетора кистей рук, которые значительно отличаются от кистей здоровых людей. Наблюдается эритромелалгия — временное покраснение подошв стоп и ладоней рук в сочетании с болевым синдромом. Имеют место общие системные симптомы, такие как слабость, потливость, лихорадка, потеря веса, что связано с активизацией цитокинов. Отмечаются нарушения зрения, расстройства внимания и другие симптомы. Осложнения ИП в основном связаны с нарушением тока крови по сосудам: микрососудистые осложнения (могут манифестировать мигренью, нарушением зрения и прочими неврологическими признаками) и макрососудистые (тромбозы: инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии). Уровень гематокрита — ключевой маркер, на который следует обращать внимание: с повышением уровня гематокрита прогрессивно повышается риск тромбозов, которые и являются основной причиной смерти пациентов с ИП. Также наблюдаются гиперурикемия и подагра, артериальная гипертензия, легочные осложнения. Патогенез тромбозов связан с повышением уровня гематокрита, здесь включаются связи между эндотелием и клетками крови, происходят агрегация, активация и запуск коагуляционного каскада. При наличии мутации гена *JAK2* риск тромбозов возрастает. Спленомегалия наблюдается часто (почти у половины пациентов), как в дебюте, так и в исходе заболевания. Если в дебюте заболевания она развивается вследствие увеличенного количества эритроцитов, то в исходе заболевания возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения, что проявляется дискомфортом в левом подреберье, снижением аппетита, одышкой, также могут развиваться тромбозы. Вероятность спленомегалии увеличивается с течением болезни. Трансформация в ОМЛ наступает нечасто, при этом выживаемость составляет несколько месяцев. Также возможна трансформация в постполицитемический миелофиброз.

Помимо мутаций гена *JAK2* встречаются и другие мутации. Мутационный статус связан с прогнозом. Выживаемость может значительно отличаться.

Диагностика ИП требует подтверждения миелопролиферативного заболевания и исключения других форм (ПМФ, эссенциальная тромбоцитемия). При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие у пациента тромбозов и спленомегалии, а также миелопролиферативных заболеваний у родственников. Вопрос об обязательности выполнения трепанобиопсии костного мозга не столь однозначный. В случае уверенности в диагнозе данную процедуру можно не проводить. Из других исследований имеют значение определение уровней лактатдегидрогеназы и эритропоэтина. Диагностические критерии ИП ВОЗ включают

соответствие уровней гемоглобина и гематокрита, наличие треххростковой гиперплазии костного мозга (при выполнении) и мутаций гена *JAK2*. Существуют дифференциально-диагностические алгоритмы для исключения наличия вторичных и семейных эритроцитозов. Такие факторы, как возраст старше 60 лет, мужской пол, наличие риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение, гиподинамия), позволяют оценить риск тромбозов и прогнозируемую продолжительность жизни. Лечение ИП, согласно данным параллельных опросов пациентов и врачей, преследует разные цели. Пациенты считают, что с помощью лечения можно замедлить прогрессирование заболевания; по мнению врачей, в первую очередь нужна профилактика осложнений. Замедление прогрессирования заболевания в настоящее время невозможно, а профилактика осложнений и контроль симптомов вполне достижимы. Излечение ИП возможно только с помощью ТКМ, но ее почти никогда не проводят пациентам с ИП, поскольку продолжительность их жизни на фоне терапии, направленной на профилактику осложнений, высока. При этом высоки и многообразны риски, связанные с аллогенной трансплантацией. Поэтому трансплантация для лечения хронической фазы ИП остается в настоящее время теоретической опцией.

Основные цели научных исследований по улучшению лечения ИП — контроль симптомов, предотвращение развития тромбозов и бластной трансформации заболевания. Наиважнейший показатель при лечении ИП — уровень гематокрита, на каждую единицу повышения гематокрита приходится кратное повышение частоты тромбозов и смертности. Методы лечения ИП — флеботомии или кровопускания, используемые много лет, — всегда эффективны. При адекватном профилактическом назначении антиагрегантов и антикоагулянтов риск тромбозов сведен к минимуму. Иногда назначают циторедуктивную терапию, эффективность которой в соотношении с рисками бывает спорной. Симптоматическая терапия проводится всегда. Рекомендуются препараты ацетилсалициловой кислоты, при их непереносимости — клопидогрел, которые эффективно снижают частоту тромбозов. Спленэктомия при ИП не проводится почти никогда, поскольку приводит к компенсаторному перераспределению крови в брюшной полости, гепатомегалии, печеночной недостаточности. Показаний к спленэктомии всего два: угроза разрыва селезенки и нарушение прохождения пищи по кишечнику. Доступными терапевтическими опциями циторедуктивной терапии являются цитостатики гидроксимочевина и бусульфан (в настоящее время препарат в России отсутствует), руксолитиниб и препараты интерферона. Польза интерферона в виде снижения риска прогрессирования была показана

только в отечественных исследованиях. Введение препаратов интерферона нередко сопровождается болями в мышцах и суставах, повышением температуры и некоторыми другими побочными эффектами, при этом основной эффект влияния на проявления заболевания прогнозировать сложно. Механизм действия интерферона нуждается в более детальном изучении. Переносимость пегилированных форм гораздо лучше. Гидроксикарбамид в 1-й линии может назначаться всем пациентам и имеет обычно хорошую эффективность. Несмотря на многолетний опыт применения, точный механизм действия гидроксикарбамида неизвестен, в первую очередь он приводит к повреждению ДНК, что впоследствии стимулирует апоптоз. Нередкими побочными эффектами гидроксикарбамида могут быть боли в эпигастрии, цистит, язвенное поражение нижних конечностей.

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

Доклад В.А. Шуваева был посвящен индивидуализации терапии миелофиброза. В настоящее время увеличивается количество подходов к лечению миелопролиферативных новообразований. Общность патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований определяет единый клинический путь течения заболеваний — от пролиферативной фазы с исходами в фиброз и бластную трансформацию, если не наступит летальный исход вследствие тромбоза или цитопений.

В 2022 г. в классификацию ВОЗ были внесены изменения: 1) в группу миелопролиферативных новообразований включен ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, при этом хронический миеломоноцитарный лейкоз остался в группе миелодиспластических синдромов/миелопролиферативных новообразований; 2) атипичный хронический миелолейкоз *BCR::ABL* переименован в миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование с нейтрофилезом. Первичная заболеваемость всеми формами классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (ИП, ПМФ, эссенциальная тромбоцитемия) приблизительно одинакова и составляет около 1 случая на 100 тыс. населения в год. В России общая распространенность миелопролиферативных новообразований — порядка 50 тыс. случаев, что составляет существенную долю гематологических больных и наибольшую из тех, кто проходит обследование и лечение в амбулаторной практике. Основными причинами смертности пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями являются тромбозы и кровотечения, и предупреждение этих событий входит в компетенцию специалистов по свертыванию крови — врачей-гематологов. Пятилетняя выживаемость больных с миелофиброзом составляет около 40 %, что находится в промежутке между выживаемостью пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами. Это обусловлено тем, что в терапии острых лейкозов достигнуты значительные успехи, тогда как прогресс в лечении миелофиброза медленнее и не столь существенный.

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

В диагностике ПМФ важно проводить оценку степени фиброза костного мозга, без которой невозможно установить диагноз миелофиброза, как и исключить ПМФ при предположительном диагнозе другого миелопролиферативного новообразования. После установления диагноза необходимо определить груп-

пы риска и прогноз по прогностическим шкалам. В настоящее время в практике имеются динамические шкалы, с помощью которых можно определять прогноз не только при первичном обследовании, но и при изменении состояния пациента. Разработано большое количество прогностических шкал, которые позволяют использовать весь объем имеющейся информации о пациенте: клинические данные, показатели крови, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики. Чем больше информации, тем точнее будет прогноз. Предполагаемая ОВ может составлять от 1,5 до 26 лет, и подходы к лечению пациентов разных групп должны серьезно различаться. Обследование на мутации высокого молекулярного риска при низком и промежуточном 1 риске целесообразно проводить у пациентов — потенциальных кандидатов для выполнения аллогенной ТКМ (алло-ТКМ). Непосредственно при диагностике в этих группах (низкого и промежуточного 1 риска) алло-ТКМ не назначают, так как она проигрывает перед медикаментозной терапией в показателях ОВ. Однако информация о молекулярных рисках при первичной диагностике позволяет прогнозировать скорость перехода в более продвинутые группы риска, кроме того, при обследовании в момент этого перехода при обнаружении мутаций высокого молекулярного риска ответить на вопрос, появились ли эти мутации *de novo* или существовали ранее, можно только при наличии данных первичного обследования.

При наличии мутаций высокого молекулярного риска эффективность таргетной терапии будет хуже, и трансплантация пройдет тяжелее. К сожалению, в настоящее время нет способов лечения, кроме алло-ТКМ, которые бы снижали скорость прогрессирования заболевания. Все медикаментозные методы могут только снижать риск осложнений миелофиброза. Изменить прогноз для пациента возможно только с помощью аллогенной трансплантации, но, к сожалению, есть вероятность как положительных изменений — prolongation жизни, так и летального исхода.

Прогноз у пациентов с постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом необходимо оценивать с использованием специфических шкал, таких как MYSEC-PM. Несмотря на то что разделить первичный и постполицитемический/посттромбоцитемический миелофиброз сложно, использовать IPSS у пациентов с ранее имевшимся многолетним анамнезом миелопролиферации и развитием миелофиброза неправильно, так как это принципиально иная ситуация, нежели первичная диагностика ПМФ.

Цель терапии миелофиброза — увеличение продолжительности жизни при приемлемом ее качестве. Пациент должен лечиться для того, чтобы жить, а не жить для того, чтобы лечиться. Для оценки симптомов действенным инструментом в клинической практике является

опросник МПН-10. Оценка симптомов важна, так как это контроль состояния, критерий эффективности лечения и независимый показатель для назначения таргетной терапии пациентам, у которых выраженность симптомов составляет 20 и более баллов по общей шкале. Именно на симптомы лучше всего действует таргетная терапия, также значимый эффект она оказывает на размеры селезенки и снижение риска тромбозов.

Индивидуализация лечения миелофиброза предполагает выбор терапии, мониторинг лечения и оценку эффективности. Выбор метода лечения основывается на группе риска, определяемой по прогностическим шкалам. При низком и промежуточном 1 риске естественное течение заболевания у большинства пациентов не приведет к ограничению продолжительности жизни, и терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование симптомов и профилактику осложнений, в том числе циторедуктивная терапия — на снижение риска тромбозов, эритропоэзстимулирующие препараты — на коррекцию анемии. Таргетные препараты назначаются пациентам этих групп для купирования симптомов и спленомегалии при неэффективности других методов лечения.

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

ей появляется только через 3–4 года после трансплантации, но в настоящее время это единственный метод, который позволяет достичь плато выживаемости для порядка 40–50 % пациентов. В связи с этим алло-ТКМ применяется не более чем у 1 % пациентов с миелофиброзом.

Абсолютное большинство больных с миелофиброзом получают лекарственную терапию, наиболее часто — гидроксикарбамид или малые дозы препаратов интерферона α . В последние годы в лечение миелофиброза все более активно внедряется таргетная терапия ингибиторами янускиназ. В России в настоящее время зарегистрирован только 1 препарат из этой группы — руксолитиниб. Механизм действия ингибиторов янускиназ заключается в прерывании сигнала в JAK-STAT-молекулярно-генетическом пути и торможении пролиферации и секреции цитокинов опухолевой клеткой. Результаты клинических исследований COMFORT-1 и COMFORT-2 показали кратное преимущество руксолитиниба перед плацебо и лучшей доступной терапией в уменьшении размеров селезенки, купировании симптомов, толерантности к физическим нагрузкам. Основным результатом явилось снижение риска смерти в 2 раза при терапии руксолитинибом в сравнении со всеми другими вариантами медикаментозного лечения. Однако время до бластной трансформации назначение руксолитиниба никак не изменяло. Снижение риска смерти было связано со снижением частоты развития тромбозов в те же 2 раза.

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

Оценка эффективности лечения миелофиброза проводится по критериям ELN 2013, вариантами ответа могут быть полный и частичный ответы, клиническое улучшение, прогрессирование и стабилизация заболевания, а также рецидив. Также могут оцениваться цитогенетический и молекулярный ответы. Нерешенной проблемой в лечении миелофиброза остается терапия продвинутых фаз заболевания. Четкие критерии фазы акселерации при ПМФ до сих пор не определены. Частота бластной трансформации в течение 10 лет при миелофиброзе является самой высокой (9,3 %) по сравнению с эссенциальной тромбоцитемией (2,6 %) и ИП (3,9 %). Медиана выживаемости после развития бластной трансформации составляет 3–6 мес и практически не изменилась за последние 20 лет развития гематологии. Попытки терапии бластного криза с помощью моно- и полихимиотерапии, гипометилиру-

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

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

Тема лечения ХЛЛ была освещена в докладе **С.Г. Захарова** «Марафон ХЛЛ: важен правильный старт. Возможности применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона нового поколения». ХЛЛ — опухоль из малых лимфоцитов, которая требует длительного лечения и наблюдения. В мире на данный момент насчитывается 191 тыс. больных ХЛЛ, в России — 4300, в МО — около 1000 человек.

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

При терапии ХЛЛ необходимо учитывать возраст, сопутствующие заболевания и факторы неблагоприятного прогноза, такие как мутации. Наличие сопутствующих заболеваний важно учитывать для подбора оптимальной терапии ХЛЛ в плане риска нежелательных явлений. В большинстве случаев ХЛЛ сопровождается генетическими показателями высокого риска (делеция 17p, мутации *TP53*, делеция 11q, немутированный статус *IGHV*, комплексный кариотип). Очень важным этапом лечения ХЛЛ является таргетная терапия, около 60 % больных не могут переносить химиотерапию, например протоколы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и BR (бендамустин,

ритуксимаб). Наличие факторов плохого прогноза, например генетических факторов высокого риска, определяет необходимость в других препаратах.

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

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

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

Стратегии терапии ХЛЛ в эру таргетных препаратов были рассмотрены в докладе **Т.А. Митиной**. В арсенале врача для лечения ХЛЛ имеется достаточное количество препаратов. Тем не менее лечение не всегда бывает успешным, что связано с закономерностями

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

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

Все опухолевые клетки, особенно лейкозные (острого лейкоза и ХЛЛ), имеют так называемые прелейкозные клетки — лейкозные стволовые клетки, которые дают начало непосредственно опухолевым лейкозным клеткам. Эти стволовые клетки содержат генетические мутации, но не все мутации, которые обнаруживаются при постановке диагноза. Часть этих клеток сохраняет способность к дифференцировке в нормальные зрелые клетки крови, а часть клеток имеет при этом и длительную способность к самообновлению. Полногеномные исследования совпадающих образцов первичного и рецидивного ХЛЛ подтверждают гипотезу о том, что клон, ответственный за рецидив, возникает из ранее существовавших лейкозных стволовых клеток либо из прелейкозных стволовых клеток. Наличие у пациента в ремиссии прелейкозных стволовых клеток указывает на высокий риск рецидива у данного больного.

На клональную эволюцию опухоли влияет множество факторов, в основном это сама внутренняя клональная динамика в опухоли, микроокружение опухоли, состояние иммунитета хозяина и непосредственно терапия. Агрессивная опухолевая терапия способствует формированию самых агрессивных, самых жизнеспособных опухолевых субклонов. Имеются работы, показывающие, что клетки ХЛЛ способны трансфор-

мироваться и в них происходит клональная динамика, естественно, отрицательная, даже при отсутствии агрессивной химиотерапии. При воздействии терапии опухоль подвергается избирательному давлению, и за счет этого давления слабые субклоны элиминируются, а выживают самые злокачественные клетки. Таким образом, клональная эволюция опухоли в настоящее время является основной проблемой в лечении, она способствует формированию резистентности к терапии, которая проводится пациентам с ХЛЛ.

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

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

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

Среди ранних мутаций на течение ХЛЛ влияет *del13q*, которая ассоциируется с неплохим прогнозом. Считается, что при сочетании этой мутации с *del17p* отрицательное влияние *del17p* нивелируется влиянием *del13q*. У таких пациентов, как правило, продолжительность жизни больше. Трисомия хромосомы 12 расценивается как средний риск, а *del11q* ассоциируется с низкой выживаемостью и с массивным заболеванием. Из поздних мутаций на течение ХЛЛ влияют мутации *TP53*, *del17p*, *ATM* и *BIRC3*.

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

блюдаи и жди» оправдывает себя с точки зрения клональной эволюции опухоли. В настоящее время изучаются многочисленные стратегии при ХЛЛ, которые предотвращают развитие резистентности к таргетной терапии. С позиций теории клональной эволюции существует мнение, что лекарственные «каникулы» могут предотвратить или замедлить развитие клональной эволюции, затем можно возобновить лечение при наличии показаний. Фиксированная по времени терапия ХЛЛ позволяет прибегнуть к повторному лечению, при этом режим терапии должен быть ограничен либо временными рамками, либо достижением какой-либо точки лечения. Примеры использования такой фиксированной терапии ХЛЛ хорошо изучены в исследованиях, включая исследования CLL-14 и MURANO.

В исследовании 1-й линии терапии ХЛЛ CLL-14 сравнивали эффективность комбинации венетоклакс + обинутузимаб и комбинации обинутузимаб + хлорамбуцил у пациентов, которые ранее не получали лечения по поводу ХЛЛ. Добавление венетоклакса показало положительные результаты как по количеству противоопухолевых ответов, так и по качеству ремиссий. Что очень важно, венетоклакс приводит к большей частоте достижения МОБ-отрицательной ремиссии в крови и костном мозге. Также комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузимабом обеспечивала и более длительный период без прогрессирования. Медиана ВБП не была достигнута через 5 лет, ответ сохранялся более чем у 62 % пациентов. Также применение данной комбинации увеличивало время до следующей терапии. Годичные наблюдения показали, что у пациентов, которые получали терапию венетоклаксом с обинутузимабом, хорошие противоопухолевые ответы сохраняются, при этом 87 % пациентов имеют хорошие показатели по МОБ-негативности в периферической крови. Также наблюдение подтвердило, что комбинированная терапия венетоклаксом с обинутузимабом снижает риски смерти и прогрессирования; 94 % пациентов, которые получали эту комбинацию, затем не требовалось проведение повторной терапии в течение 3 лет.

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

На сегодняшний день венетоклакс является единственным таргетным препаратом, который обеспечивает достижение МОБ-отрицательного статуса. Фик-

сированная по длительности терапия ХЛЛ дает возможность сократить бремя заболевания и лекарственной нагрузки и уменьшить происходящие в опухоли негативные процессы, а именно клональную эволюцию.

Взгляд на другие возможности терапии ХЛЛ был представлен также **Т.А. Митиной** в докладе «Современные возможности и перспективы применения терапии ингибиторов киназы Брутона при хроническом лимфолейкозе». Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб включен в российские клинические рекомендации. Результаты большого количества ранее проведенных клинических исследований подтвердили надежность этого препарата в увеличении ВБП и ОВ пациентов. При этом в разных исследованиях были получены сопоставимые результаты. Применение этого препарата в 1-й линии терапии ХЛЛ снижало риск прогрессии на 67 % по сравнению со стандартной терапией и иммунохимиотерапией. Кроме того, добавление ибрутиниба в 1-ю линию терапии снижало риск прогрессии и смерти пациентов с ХЛЛ с немутированным статусом. Ибрутиниб позволяет нивелировать отрицательное влияние немутированного статуса иммуноглобулинов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе ибрутинибсодержащих схем в ОВ. Возможно, это связано с тем, что лечение по схемам с содержанием ибрутиниба получали пациенты с рецидивом после иммунохимиотерапии.

Комбинация ибрутиниба с венетоклаксом вызовет переворот в практическом здравоохранении. Она основана на силе взаимодействия 2 препаратов, благодаря чему достигается продолжительная ремиссия после терапии фиксированной продолжительности. Схема лечения состоит из пятнадцати 28-дневных циклов, при этом в первые 3 цикла пациент получает только ибрутиниб, а начиная с 4-го курса в течение 12 циклов — ибрутиниб и венетоклакс.

В 2 исследованиях подтверждена эффективность этой схемы и показаны очень хорошие результаты. В исследовании GLOW сравнивали эффективность режимов ибрутиниб + венетоклакс и хлорамбуцил + обинутузимаб. В исследовании CAPTIVATE пациенты, в том числе имеющие мутацию del17p, получали ибрутиниб и венетоклакс.

В исследовании GLOW частота достижения ВБП 3,5 года в группе двойной таргетной терапии составила 74,6 % по сравнению с 24,8 % в группе комбинации хлорамбуцил + обинутузимаб. При применении двойной фиксированной таргетной терапии у 75 % пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью отсутствовало прогрессирование в течение 3,5 года. Также было показано, что применение венетоклакса с ибрутинибом нивелирует отрицательные факторы, такие как немутированный статус иммуноглобулинов. У пациентов обеих групп отмечена сопоставимая частота общего ответа. Однако качество ответа в группе

ибрутиниба и венетоклакса было значительно лучше, и эти ответы были устойчивы. Достижение МОБ-отрицательного статуса происходило достаточно быстро — в течение первых 6 циклов лечения. Большинство больных не получали терапию в течение 2 лет после окончания лечения. Через 4 года наблюдения комбинация ибрутиниба с венетоклаксом продемонстрировала улучшение ОВ у пациентов, которые раньше не получали лечения, — 87,5 % по сравнению с 77,6 % в группе пациентов, получавших хлорамбуцил + обинутумаб. С учетом биологии заболевания эта комбинация ибрутиниба с венетоклаксом является одной из наиболее оптимальных схем для пациентов с ХЛЛ.

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

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

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

Доклад «Множественная миелома. Минимальная остаточная болезнь» был представлен И.В. Гальцевой. С 2016 г. IMWG введено понятие МОБ-отрицательной ремиссии. Также в настоящее время введены такие

понятия, как иммунофенотипическая полная ремиссия; молекулярная полная ремиссия; МОБ-негативность, подтвержденная секвенированием нового поколения (NGS); МОБ-негативность, подтвержденная методом проточной цитометрии нового поколения (NGF); МОБ-негативность, подтвержденная NGS/NGF и позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Важный параметр — продолжительная МОБ-негативность, сохраняющаяся на протяжении года. МОБ — присутствие остаточных опухолевых клеток в костном мозге в период полной ремиссии после проведенной химиотерапии, которые можно выявить только с помощью высокочувствительных методов.

Определение МОБ у пациентов с ММ методом проточной цитометрии основано на знании иммунофенотипа нормальных и aberrантных плазматических клеток. Иммунофенотип миеломных клеток, определенный в дебюте заболевания, необходим для оценки aberrантности этих клеток, но важно учитывать, что клон плазматических клеток может быть гетерогенным уже в дебюте заболевания или меняться в течение терапии и разделяться на субклоны: один субклон может исчезать, другой — доминировать, что называется «сменой иммунофенотипа» за счет селекции опухолевого клона. Следовательно, опираться только на первичный иммунофенотип опухолевой популяции миеломных клеток при определении МОБ в течение терапии недостаточно. Созревание плазматической клетки начинается в костном мозге, далее она переходит в стадию «наивной» В-клетки с маркерами CD138-CD38^{+/−}. Затем наивная клетка переходит в лимфатический узел, в стадию плазмобласта, в кровь. На этой стадии она еще не полноценна, и ее иммунофенотип соответствует стадии созревания — приобретает CD19⁺, яркая экспрессия CD38⁺, но CD138 еще отрицательный. Когда клетка возвращается в костный мозг, она приобретает все черты зрелой плазматической клетки с такими маркерами, как CD19⁺CD38⁺CD138⁺CD20[−]CD27⁺. Зная основные иммунофенотипические маркеры плазматических клеток и особенности их экспрессии на здоровых и аномальных клетках, можно разделять нормальные и аномальные плазматические клетки. Сейчас существует большое разнообразие кластер-дифференцировочных антигенов, но основными для плазматических клеток являются CD19 (экспрессируется на здоровых плазматических клетках, но отсутствует на аномальных), CD27 (строго положительный на нормальных плазматических клетках и отрицательный на аномальных), CD38 (яркая экспрессия на нормальных и сниженная на патологических плазматических клетках) и CD56 (отрицательная экспрессия на нормальных плазматических клетках, на опухолевых экспрессия может быть яркой). Также должны быть оценены такие важные маркеры, как CD81 и CD117.

В 2017 г. международными ассоциациями и рабочими группами были предложены панели и клоны моноклональных антител для диагностики и мониторинга ММ. Панели начинаются с базовых антигенов CD38, CD45, CD138, которые позволяют выделить все плазматические клетки. Следующий набор антител к антигенам CD19, CD27, CD56, CD81, CD117 помогает обнаружить уже aberrантные клетки. Если этого будет недостаточно, необходимо оценивать цитоплазматические свободные легкие цепи CyIgk, CyIgλ, которые окончательно покажут, есть ли монотипичность или политипичность обнаруженных плазматических клеток. В стандартной ситуации будет достаточно 1 пробирки с 10 антителами к 10 антигенам, которые позволят дифференцировать нормальные и аномальные плазматические клетки.

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

На основании современных рекомендаций разработан 11-цветная панель антител, в нее интегрированы 7-AAD и антитела к κ и λ. В настоящее время используется современная таргетная терапия, которая должна быть указана в направлении на исследование. Если проводилась терапия даратумумабом — моноклональным антителом к антигену CD38, препятствующим

связыванию диагностических моноклональных антител, рекомендуется использовать поликлональный CD38; при его отсутствии применяются антитела анти-CD319, -CD54, -CD229. Критерии установления aberrантности плазматических клеток: экспрессии только одной aberrантности недостаточно, должны быть 2 и более aberrантных антигена на плазматических клетках, в спорных случаях обязательно подтверждение клоальности (моно- или поликлоальности) по κ и λ. Нормальные плазматические клетки могут продемонстрировать фенотип аномальных клеток. У здорового человека в 60 % случаев можно определить плазматические клетки CD19⁺CD56⁻, в 30 % случаев — CD19⁻CD56⁻, в 3 % случаев — CD19⁺CD56⁺, в 10 % — CD19⁻CD56⁺. После высокодозной химиотерапии до 1 года отсутствуют нормальные поликлональные плазматические клетки CD19⁻ и CD56⁺, что помогает определять заведомо aberrантные плазматические клетки. Патологические иммуноглобулины могут циркулировать в крови долгое время после химиотерапии при отсутствии aberrантных плазматических клеток.

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

В нескольких хорошо известных разных исследованиях установлена прогностическая значимость определения МОБ-статуса на +100-й день после трансплантации. Этот статус является хорошо дифференцирующим суррогатным фактором, определяющим выживаемость и разделяющим группы пациентов по вероятности развития рецидива. Также эта временная точка (+100-й день) сохраняет свое значение и для определения МОБ методом NGS, равнозначным современной проточной цитометрии. В заключении указываются панель, которую исследовали, обязательно с цепями κ и λ, количество

просчитанных событий и обнаруженных плазматических клеток (в абсолютных значениях и в процентах от всех событий), процент аберрантных клеток от всех плазматических клеток и от всех клеток. Обязательно указывается чувствительность, которая подтверждает, что полученный результат валиден.

Результаты собственных исследований, опубликованные в отечественных и международных журналах, показывают, что из групп пациентов с определением МОБ до, во время и после трансплантации прогностически наиболее благоприятная группа — это пациенты с отсутствием МОБ до и после трансплантации. Вероятность развития иммунохимического рецидива в этой группе минимальна. Стандартные подходы к оценке полной ремиссии ММ основываются на результатах иммунохимического, морфологического исследований, ПЭТ/КТ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Метод проточной цитометрии — один из основных лабораторных методов, позволяющих выявлять минимальное количество остаточных миеломных плазматических клеток, практически на уровне молекулярно-биологической чувствительности в костном мозге.

Оценка МОБ является важным критерием для установления глубины ремиссии. В 2011 и 2016 гг. были дополнены понятия молекулярной и иммунофенотипической полной ремиссии, когда определение МОБ выполняется методом полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии. К достоинствам метода проточной цитометрии относятся возможность идентификации всех плазматических клеток — нормальных и аномальных, характеристика миеломных клеток, анализ большого количества клеток в образце, количественный результат исследования, применимость метода в большинстве случаев ММ. Определение МОБ на +100-й день после трансплантации используется в клинической практике для стратификации пациентов на группы риска после трансплантации и прогноза. Для оценки МОБ при ММ необходимы правильная стратегия гейтирования, знание иммунофенотипа нормальных и аберрантных плазматических клеток, корректная пробоподготовка и корректный преаналитический этап, необходимость применять широкую панель моноклональных антител. Грамотная работа на каждом этапе анализа позволит проводить точный и достоверный анализ, получать точный результат и прогнозировать течение заболевания в дальнейшем.

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

В настоящее время внедрение в практику современных препаратов, таких как бортезомиб и ленали-

домид, возможности выполнения аутологичной трансплантации позволяют пациентам достичь высоких показателей ВБП и ОВ, увеличивая их почти в 2 раза. Первые успехи в терапии ММ связаны с внедрением в 60-х годах XX в. алкилирующих препаратов, затем появились высокодозные режимы, бисфосфонаты, возможность выполнить аутологичную трансплантацию. В настоящее время используются триплеты в комбинации с моноклональными антителами, инновационные подходы с применением CAR-T-технологий. Тем не менее более 50 % пациентов с первичной миеломой умирают в первые 5 лет с момента постановки диагноза.

Первичные больные ММ могут рассматриваться как кандидаты (или не кандидаты) на проведение трансплантации. Для 1-й линии индукционной терапии кандидатов на проведение трансплантации зарубежные партнеры, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology), используют триплеты с внедрением моноклональных антител — режим Dara-VTd (даратумумаб, бортезомиб, талидомид, дексаметазон). В нашей стране используются режимы VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), позволяющие достигать полного ответа, собирать гемопоэтические стволовые клетки и выполнять аутологичную трансплантацию. Для пациентов с ММ, как и для пациентов с лейкозами, очень желательны и рекомендованы тщательное обследование и выполнение цитогенетического исследования не при развитии рецидива, а у первичных больных. Для правильного контроля МОБ аберрантный фенотип желательно определять в исходной иммунограмме. Это не влияет на выбор тактики терапии, но влияет на отдаленные аспекты, используемые в лечении рецидивов, и играет важную роль.

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

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

стандарт» для лечения лимфом R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не применяется при ММ. Но если по аналогии с R-СНОР для лимфом для ММ рассматривать режим Dara-Rd, то частота общего ответа достигает практически 100 %. Назначение моноклонального антитела даратумумаба на ранних этапах позволяет достичь более глубоких длительных ремиссий, и это единственная комбинация, которая дает МОБ-отрицательные ремиссии. CD38 — одна из ключевых молекул в патогенезе ММ, экспрессируется на 100 % опухолевых клеток. Механизм действия препарата хорошо известен — это иммуноопосредованная активность, прямое противоопухолевое и иммуномодулирующее действия. Важным дополнительным механизмом действия является уменьшение очагов деструкции при ММ. До 2022 г. было одобрено 7 показаний для использования препарата в 1-й линии, при рецидивах и в монорежиме. В настоящее время зарегистрирована форма для подкожного введения. Есть опыт использования режима Dara-Rd в 1-й линии терапии пациентов с ММ, начиная с внутривенного введения даратумумаба с достижением очень хорошего частичного ответа и продолжая применением подкожной формы препарата. После 2023 г. использование даратумумаба у пациентов с тлеющей миеломой и при амилоидозе тоже будет доступно. Применение у пожилых пациентов режима Dara-Rd позволяет достичь медианы выживаемости 61,9 мес, что в 2 раза превышает результаты лечения по схеме Dara-VMP.

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

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

на фоне триплета. ВБП в группах пересмотренного цитогенетического риска также была выше при использовании триплета. Анализ частоты МОБ-отрицательного статуса в подгруппах высокого цитогенетического риска аналогично был в пользу триплета. Достижения МОБ-отрицательного статуса недостаточно, важно углубить ответ. При анализе динамики ответа было показано, что с течением времени МОБ-отрицательный ответ сохраняется и углубляется.

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

В Клиническом госпитале «Лапино» имеется собственный опыт применения даратумумаба у 8 первичных пациентов, изначально не расценивавшихся как кандидаты для ауто-ТКМ. Всем пациентам было проведено лечение по схеме Dara-Rd, у всех пациентов получены МОБ-отрицательная ремиссия, выраженный клинический ответ с контролем болевого синдрома и других проявлений болезни, что позволило вернуться к обсуждению возможности выполнения трансплантации. Двум пациентам проведена трансплантация, в настоящее время они продолжают терапию.

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

Тема лечения ММ была продолжена в докладе **С.В. Семочкина** «Терапия рецидивов множественной миеломы в реальной клинической практике». Что следует принимать во внимание при выборе терапии рецидива ММ? Прежде всего это особенности самого пациента: возраст, наличие сопутствующих заболеваний и такой важный параметр, как «хрупкость» (например, пациенты, которые могут или не могут подняться на 2-й этаж пешком, по-разному перенесут терапию). Необходимо учитывать особенности болезни — резистентность к тем или иным препаратам, а также особенности состояния — насколько сохранена функция почек, есть ли проблемы с костями, которые препятствуют мобильности пациента. Следует оценить риск, т. е. снова встает вопрос о цитогенетике. Во всех международных рекомендациях четко указано, что желательно при каждом рецидиве заболевания повторно выполнять флуоресцентную гибридизацию *in situ*. При рецидиве ММ часть aberrаций являются

вторичными, накапливаются в том числе del17p, мутации гена *TP53* (они появляются в ходе эволюции заболевания, не всегда в дебюте болезни). Также необходимо принимать во внимание, какие препараты использовались в предшествующей терапии, и учитывать чувствительность к ним. Кроме того, нужно учитывать особенности стиля жизни пациента (какие у него требования, удобно ли ему приезжать в клинику, может ли он несколько часов в ней находиться и т. д.), а также, есть ли нормальный внутривенный доступ.

На основании всего перечисленного выбирается терапия для пациента, которая будет максимально эффективной и обладающей минимальной токсичностью.

С учетом всех клинических рекомендаций, вышедших за последние 2–3 года, выбор тактики терапии рецидива ММ представляется следующим образом. Поскольку большинство пациентов в 1-й линии терапии получают бортезомибсодержащие схемы, то при первом рецидиве лечение будет построено на основе леналидомида. Схема Dara-Rd наиболее эффективна и дает отличные результаты. Если в 1-й линии терапии развилась резистентность к анти-CD38-антителам, следует использовать любые схемы, которые построены на леналидомиде и других препаратах. Если в 1-й линии была реализована программа на основе леналидомида, то во 2-й линии нужно назначать схемы, построенные на ингибиторах протеасом с включением моноклональных антител. Схема VRd активно внедряется в 1-ю линию терапии, особенно часто она применяется у пациентов, которые являются кандидатами на трансплантацию. При использовании этой схемы достигаются ремиссии, которые можно консолидировать с помощью высокодозной химиотерапии и трансплантации. Однако, если возникает рецидив или прогрессия в ранние сроки терапии (кандидат с двойной рефрактерностью), то при первом рецидиве можно использовать моноклональные антитела, а в качестве платформы – схемы на основе Kd (карфилзомиб, дексаметазон): Isa-Kd, Dara-Kd. В проекте российских клинических рекомендаций принципиально новыми изменениями являются эти 2 новые схемы (Isa-Kd, Dara-Kd), и к схеме Elo-Pd добавляется схема Isa-Pd. Схемы Dara-Pd пока нет в клинических рекомендациях в связи с ожиданием регистрации подкожной формы даратумумаба.

При первом рецидиве после бортезомибсодержащих программ рассматриваются 4 схемы, изучаемые в 4 исследованиях: KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ASPIRE), Dara-Rd/Rd (POLLUX), Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (TOURMALINE-MM), Elo-Rd (элотузумаб, леналидомид, дексаметазон)/Rd (ELOQUIMENT-2). Из этих комбинаций схема Dara-Rd – наиболее часто используемая, медиана ВБП при терапии составляет 44 мес. Хотя при сравнении со схемой Rd результаты всех 4 исследованных схем достаточно близкие, поэтому

все они могут применяться. Резистентность к леналидомиду при наборе препаратов, который сейчас доступен, можно рассматривать как одно из самых неблагоприятных биологических событий.

Резистентность к бортезомибу не так критична. При анализе исследований POLLUX (Dara-Rd) и CASTOR (Dara-Vd) отмечается разница медианы ВБП в 3 раза в пользу применения леналидомида.

У каких пациентов можно считать истинной рефрактерность к леналидомиду? Исследование группы профессора М.А. Dimopoulos посвящено анализу влияния различных факторов предшествующего лечения на эффективность применения помалидомида и дексаметазона (ВБП) у пациентов, которые ранее получали леналидомид. Доза леналидомида на момент прогрессирования (5 мг или 25 мг) не влияет на результаты. Длительность терапии леналидомидом имеет значение для результатов. Это глобальная характеристика чувствительности к иммуномодуляторам: если пациент был долго чувствителен к леналидомиду, будет долго чувствителен и к помалидомиду. Перерыв в лечении до назначения помалидомида у больного с прогрессированием на фоне терапии леналидомидом позволяет миеломным клеткам восстановить свою чувствительность к иммуномодуляторам (>18 мес или <18 мес дает глобальную разницу). Основной вывод из этого исследования – доза леналидомида не имеет значения, если у пациента наблюдается прогрессирование на любой дозе, значит у него имеется резистентность.

В исследовании CANDOR (Dara-Kd/Kd) у 46 % пациентов имел место 1-й рецидив ММ, у около 30 % – резистентность к леналидомиду. При терапии триплетом Dara-Kd медиана ВБП составила 28 мес против 15 мес при терапии по схеме Kd. Исследование IKEMA (Isa-Kd/Kd) имеет близкий дизайн, в него включены пациенты с сопоставимыми характеристиками. Частота глубоких ответов (строгих полных и полных) составила 44 % (схема Isa-Kd) против 20 % (Kd). При оценке МОБ в костном мозге с помощью метода NGS больные с МОБ-отрицательным статусом составили 33 % против 15 %, пациенты с МОБ-отрицательным статусом, у которых получен полный ответ (без циркулирующего парапротеина), – 26 % против 15 %. У части пациентов парапротеин может циркулировать до 3 мес. У пациентов, у которых секреция сохраняется, исследование МОБ в костном мозге необходимо дополнять методами визуализации, в первую очередь ПЭТ/КТ. Если МОБ-негативность получена по 2 технологиям, значимость этого теста резко возрастает. Медиана ВБП при терапии по схемам Dara-Kd и Kd составила 36 и 19 мес соответственно, т. е. результаты лучше, чем в исследовании CANDOR.

Пациенты с нарушенной функцией почек (с клиренсом креатинина <30 мл/мин) в исследовании III фазы не включаются. В исследование IKEMA

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

Известно, что мягкотканые плазмодитомы, имеющие место в дебюте болезни, при терапии 1-й линии быстро регрессируют. У пациента, перенесшего несколько линий терапии, возникновение мягкотканой экстрамедуллярной плазмодитомы ассоциировано с плохим прогнозом. В исследовании IKEMA таких пациентов в группе Isa-Kd было 12, в группе Kd — 7. При использовании триплета ВБП составила 19 мес, при этом половина пациентов достигла ответов и четверть пациентов — полной ремиссии с МОБ-отрицательным ответом. Добавление 3-го препарата всегда увеличивает частоту нежелательных явлений. Любое антитело увеличивает частоту инфекционных осложнений, прежде всего пневмоний. В исследовании IKEMA частота нежелательных явлений III степени и выше составила 83 % против 73 %, серьезных нежелательных явлений — 70 % против 60 % при терапии по схемам Isa-Kd и Kd соответственно. Частота нежелательных явлений, которые привели к остановке терапии, была меньше при использовании триплета — 12 % против 18 %.

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

С появлением CAR-T-клеточной терапии стало возможным и в 6-й линии терапии получить строгий полный ответ в 80 % случаев. При двойной рефрактерности опцией терапии становятся комбинации на основе помалидомида и дексаметазона с моноклональными антителами. Три исследования, изучающие эти схемы, — ICARIA (Isa-Pd), ELOQUENT-3 (Elo-Pd), APOLLO (Dara(подкожно)-Pd). Характеристика пациентов, включенных в исследования ICARIA и ELOQUENT-3, схожа: около 70 % больных имели двойную рефрактерность. В исследовании APOLLO линий терапии меньше, 42 % пациентов имели двойную рефрактерность. Популяции больных в настоящее время меняются в связи с широким использованием VRd в 1-й линии, и все схемы на основе помалидомида стремятся использовать при 1-м рецидиве заболевания как опцию спасения. В исследовании APOLLO, включившем пациентов с 2 линиями терапии в анамнезе, медиана ВБП составила 12 мес против 7 мес, а частота глубоких ответов — 27 % про-

тив 6 % в группах Dara-Pd и Pd соответственно. В исследовании II фазы ELOQUENT-3 медиана ВБП составила 10 мес против 5 мес, общий ответ — 50 % против 26 % при терапии по схеме Elo-Pd и Pd соответственно. Согласно последним данным исследования ICARIA, опубликованным в 2023 г., медиана ВБП составила 11 мес против 6 мес в группах Isa-Pd и Pd соответственно. При применении терапии Pd было больше случаев остановки терапии по причине токсичности, чем при использовании триплета, — 14 и 12 % соответственно. Пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) было 32 в группе Isa-Pd и 15 — в группе Pd. Частота полного почечного ответа составила 72 % против 38 %, устойчивого полного ответа — 31 % против 19 %, что подтверждает эффективность данной терапии для пациентов, у которых функция почек нарушена.

В исследовании MM-007, MM-013, изучающие помалидомид и дексаметазон, прицельно набирали пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Результаты показали, что помалидомид и дексаметазон хорошо переносятся и не требуют коррекции дозы.

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

Как для схемы Isa-Kd, так и для схемы Isa-Pd опубликованы данные об эффективности у пациентов с предсуществующими плазмодитомы мягких тканей, которые возникли при рецидиве заболевания. При использовании тройной комбинации Isa-Pd достигается 50 % ответов против 10 % на схеме Pd, что транслируется в лучшие показатели выживаемости (1-летняя ОВ — 71 % против 23 % соответственно). Данные клинической практики могут отличаться от данных клинических исследований, так как около 30–40 % пациентов от общей популяции больных ММ по характеристикам не включаются в исследования

(ECOG 3–4, неизмеримое заболевание, другие опухоли в анамнезе и пр.). Поэтому интерес представляют результаты лечения по изучаемым схемам в реальной клинической практике.

В исследование, проведенное в Великобритании, были включены 107 пациентов с медианой предшествующих линий терапии 3, получающих лечение по программе Isa-Pd. Медиана циклов терапии составила 7, медиана ВБП — 10,9 мес, что полностью соответствует данным оригинального исследования ICARIA (11,1 мес), также совпали частота полных и нежелательных ответов.

Еще более интересное исследование IMAGE проведено во Франции. В него были включены 300 больных ММ, получавших Isa-Pd в рамках раннего доступа. Особенности являлись малое количество линий предшествующей терапии (медиана 2), рефрактерность к леналидомиду у 73 % пациентов, к даратумумабу — у 19 %. Общая медиана ВБП составила 12,4 мес, что больше, чем в исследовании ICARIA. При этом у пациентов с 1 линией терапии в анамнезе на момент анализа (медиана срока наблюдения 14,2 мес) медиана ВБП не была достигнута. Интересно, что резистентность к леналидомиду ухудшает результаты: анализ в подгруппах пациентов показал, что медиана ВБП составляет 9 мес при резистентности и 20 мес — при ее отсутствии. Также интерес представляют результаты у пациентов, ранее получавших или не получавших даратумумаб: если пациенты ранее не получали даратумумаб, медиана ВБП составляла 16,6 мес, если препарат применялся ранее — 8 мес.

Механизм возникновения рефрактерности к анти-CD38-антителам — утрата экспрессии рецептора CD38. У разных препаратов разный механизм действия, но результаты клинических исследований сопоставимы. Из опыта клинической практики известно, что, если у пациента не было ответа на бортезомиб, через какое-то время есть вероятность получить ответ на терапию. Есть исследования, в которых сразу после развития резистентности к даратумумабу назначался изатуксимаб в монорежиме. Если интервал между введениями препарата менее 6 мес, ответ не будет получен, но через 6–9 мес чувствительность восстанавливается, что позволяет назначать последующую терапию и рассчитывать на эффект. В отношении нежелательных явлений в клинической практике воспроизводятся результаты клинических исследований. Лишь у 1 % больных вследствие нежелательных явлений приходилось отменять изатуксимаб, а всю комбинацию — только у 3 %.

Терапия пациентов с рецидивами ММ — достаточно сложная задача в связи с их предлеченностью. Особенностью новых популяций больных является то, что у них достаточно быстро развивается резистентность к бортезомибу и леналидомиду — двойная рефрактерность. В соответствии с современными международ-

ными рекомендациями в случае двойной рефрактерности должны применяться схемы, построенные на карфилзомибе или помалидомиде с добавлением моноклональных терапевтических антител, либо на рецепторе CD38, либо на SLAMF7. В российских рекомендациях эти схемы указаны. Схемы, построенные на моноклональных антителах, отличаются большей частотой полных ответов, более высокой выживаемостью.

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

Сейчас в России зарегистрировано 5 режимов терапии пациентов с ММ с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам (есть потребность в большем количестве): 1) даратумумаб в монорежиме; 2) карфилзомиб в монорежиме; 3) комбинация Pd; 4) Isa-Pd; 5) Elo-Pd.

Даратумумаб доступен для пациентов с ММ в программе «14 ВЗН», однако только в монорежиме. При его использовании противоопухолевый ответ достигается только в 31 % случаев, медиана ВБП составляет 14 мес.

Монотерапия карфилзомибом изучалась в исследовании FOCUS, результаты которого показали некоторые преимущества терапии карфилзомибом по сравнению с циклофосфамидом и дексаметазоном. Помалидомид доступен для пациентов в программе «14 ВЗН», в том числе с двойной рефрактерностью, и назначается в виде схемы Pd.

Помалидомид более эффективен, чем его предшественники талидомид и леналидомид, и имеет тройной механизм действия: 1) прямой противоопухолевый ответ: мишенью здесь является белок цереблон, связь с которым приводит к дегидратации факторов транскрипции, что в конечном итоге приводит к апоптозу и остановке клеточного цикла клетки; 2) активность в отношении ингибирования стромальных клеток, что достигается путем антиангиогенеза, когда происходит уменьшение экспрессии VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), и в определенном смысле активность в отношении ингибиторов остеокластов; 3) противоопухолевый иммуномодулирующий эффект, который проявляется в усилении пролиферации эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров, также параллельно происходит угнетение образования воспалительных цитокинов.

Доказан эффект синергизма помалидомида с дексаметазоном, приводящий к угнетению пролиферации клеток ММ, устойчивых к леналидомиду. Эффективность помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона (Pd) для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ доказана в клинических исследова-

дованиях ММ-003 (сравнение с высокодозным дексаметазоном) и STRATUS.

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

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

Результаты этих исследований показывают эффективность помалидомида при резистентности к леналидомиду и двойной рефрактерности. Комбинация Pd продемонстрировала одинаковую эффективность в отношении различных цитогенетических рисков.

Применение помалидомида у больных с нарушением функции почек, в том числе с почечной недостаточностью, безопасно, так как препарат не обладает нефротоксичностью, что подтверждено данными большого числа исследований. Объединенный анализ 3 исследований помалидомида показал отсутствие разницы в его эффективности у пациентов с сохранной функцией почек и при почечной недостаточности. ВБП и ОВ у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ и почечной недостаточностью зависели от степени тяжести нарушения функции почек, ухудшаясь с ее нарастанием. Триплеты на основе помалидомида в терапии ММ лучше двойных комбинаций. Результаты исследования III фазы ELOQUENT показали, что добавление моноклонального антитела элутузумаба к Pd дает повышение ВБП до 10 мес против 4,7 мес при терапии Pd и увеличение противоопухолевого ответа до 53 % против 26 % соответственно. Данные по безопасности свидетельствуют о том, что добавление моноклонального антитела не приводит к тяжелым осложнениям, схема достаточно безопасна. Комбинации на основе помалидомида высокоэффективны в лечении рецидивирующей и резистентной ММ при рефрактерности к леналидомиду и двойной рефрактерности. Эффективность помалидомида выше в 3-й линии терапии.

Докладчик также представила данные о биоэквивалентности дженерика помалидомида.

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

Нормативно-правовая документация, напрямую определяющая КМП в гематологии: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология», стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и другие нормативно-правовые акты (приказы и распоряжения). В Порядке оказания медицинской помощи по профилю «гематология» определены коды Международной классификации болезней, которые относятся к гематологии: С81–С96, D45–D47, D50–D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1.

С 1 января 2022 г. существует новый порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология». В связи с этим возникли определенные разночтения порядков по профилям «гематология» и «онкология». Есть определенные точки пересечения: заболевания с кодами С81–С96 и D45–D47 вошли в оба порядка. Это вызывает путаницу в следующем: требование о наличии сертификата или свидетельства об аккредитации по онкологии у врача-гематолога при проведении медико-экономического контроля, уменьшение оплаты стоимости случая. При медико-экономическом контроле эксперты проверяют наличие лицензии на оказание медицинской помощи по онкологии. В Постановлении Правительства о государственных гарантиях и территориальных программах указаны услуги по онкологии, и эксперты считают, что для оказания таких

услуг учреждение должно быть лицензировано по онкологии; если пациенту оказываются услуги по онкологической клинко-статистической группе, то врач-гематолог должен иметь сертификат онколога. Многие эксперты, которые проводят клинко-экономический контроль, ставят коды нарушений 1.8 и 1.9. В данном случае предлагается составлять протокол разногласия и переводить экспертизу в экспертизу КМП. В протоколе разногласия можно указать, что медицинская помощь была оказана в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н и Приказом Минздрава России от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» и направить историю на экспертизу КМП врачом-гематологом. Можно также сослаться на Приказ Минтруда России от 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог», в котором указаны такие трудовые действия и необходимые умения, как назначение специфической таргетной, химио- и иммунотерапии пациентам с заболеваниями системы крови, т. е. врач-гематолог может назначать химиотерапию и для этого ему не нужно иметь сертификат онколога.

НМИЦ гематологии (Москва) обратился в Минздрав России с консолидированной позицией экспертов, подписанной главным гематологом совместно с главным онкологом, с просьбой направить соответствующие разъяснения в субъекты Российской Федерации, чтобы от врачей-гематологов не требовали прохождения подготовки и получения сертификатов врачей-онкологов и наоборот.

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

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

в истории болезни обязательно должен быть отражен консилиум.

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

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

Оказание медицинской помощи за счет бюджетного финансирования регламентирует Постановление Правительства России от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов», в котором указано, что при онкологических заболеваниях «оказание медицинской помощи в рамках указанных тарифов осуществляется при наличии медицинских показаний, решения соответствующей врачебной комиссии (консилиума) или рекомендаций профильной федеральной медицинской организации (национального медицинского исследовательского центра), в том числе по результатам консультации с использованием телемедицинских (дистанционных) технологий». Соответственно, однозначного требования о наличии именно онкологического консилиума в руководящих документах не содержится. Есть требование о необходимости определения коллективного решения о назначении лечения, оформленного в виде заключения врачебной комиссии или консилиума, без определения конкретного перечня членов комиссии (консилиума). При этом решение комиссии (консилиума) не нужно оформлять при каждой госпитализации, целесообразно это делать только при назначении первичного лечения, констатировании ответа на лечение/резистентности/реци-

дива, смене линии терапии, назначении паллиативного лечения.

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

Применимые коды дефектов при экономической экспертизе — 3.2.1 («не повлияло на состояние здоровья застрахованного лица»); 3.2.2 («приведшее к ухудшению состояния пациента (застрахованного) либо создавшее риск возникновения нового заболевания»), которым соответствуют разные коэффициенты снижения оплаты и штрафов. Эти коды составляют 80–90 % всей обоснованной дефектуры КМП. Когда эксперт проводит экспертизу КМП по жалобам для следственных органов, Роспотребнадзора и пр., необходимо убедиться в том, что причинно-следственная связь не только констатирована, но и обоснована с приведением патогенетического взаимодействия нарушений с неблагоприятным исходом. Также есть код дефекта 3.13 «Необоснованное назначение лекарственных препаратов; одновременное назначение лекарственных препаратов со схожим фармакологическим действием; нерациональная лекарственная терапия, в том числе несоответствие дозировок, кратности и длительности приема лекарственных препаратов с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, связанные с риском для здоровья пациента».

Таким образом, лекарственные препараты следует назначать в соответствии с инструкцией по применению. Назначение вне зарегистрированных показаний для применения необходимо оформлять протоколом врачебной комиссии. Пациент должен получать каче-

ственную и безопасную медицинскую помощь. Назначение терапии off-label подразумевает как качество, так и безопасность применения лекарственного препарата. В истории болезни должно быть решение врачебной комиссии, а также информированное добровольное согласие пациента на применение данного препарата вне зарегистрированных показаний, иначе судебные и следственные органы могут расценить это как нарушение инструкции производителя по безопасности его применения.

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

Медицинская помощь должна оказываться на основе стандартов и клинических рекомендаций, однако не для каждого заболевания они есть (например, их нет для орфанных болезней). Иногда стандарты и рекомендации для лечения взрослых и детей противоречат друг другу, или есть стандарт, но нет клинических рекомендаций. В 2023 г. были разработаны стандарты для лечения железодефицитной анемии и B_{12} -дефицитной анемии. Следует обратить внимание, что в стандартах указано на необходимость ежедневной записи врача в истории болезни. Нужно уделять внимание программе государственных гарантий, особенно в отношении сроков ожидания и получения медицинской помощи. При проведении экономической экспертизы рассматриваются эти вопросы. Также важно проводить поддерживающую терапию должным образом, иначе это может привести к ухудшению состояния пациента (код дефекта 3.2.2).

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

Важно правильное заполнение информированного согласия с указанием фамилии, имени, отчества и должности медицинского работника. Если эта информация полностью не указана, то информированное согласие будет признано дефектным, в этом случае применяется код 2.13 — 10 % снятия оплаты. Нарушение, которому эксперт присваивает код дефекта 2.14 (различные искажения, исправления, вклейки), приводит к 50 % снятию оплаты. Оформление дневниковых записей обязательно должно быть ежедневным, в том числе в выходные и праздничные дни (без исключений). В дневном стационаре должны быть 2 записи в день (при поступлении пациента и при уходе домой), в которых отражается состояние пациента в течение дня и проводимое лечение. В дневниковых записях должно быть отражено достижение целей наблюдения, т. е. тяжесть состояния пациента, связанного с опухолью, отсутствие прогрессирования, показаний к скорой помощи, риск осложнений основного и сопутствующего заболеваний.

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

Основной причиной смерти пациентов с ОМЛ остаются инфекционные осложнения, риск возникновения которых в стационарах в связи с полирезистентной флорой многократно выше, чем в амбулаторных условиях. В настоящее время появились возможности перевода в амбулаторные условия самой уязвимой категории больных с ОМЛ — пациентов в возрасте старше 60 лет. Вариантами их лечения являются комбинации ингибиторов BCL-2 и гипометилирующих агентов, цитарабин. Использование этих комбинаций позволяет получать хорошие результаты. По сравнению со стандартной химиотерапией гипометилирующие препараты и цитарабин дают невысокую частоту полных ответов, но при добавлении к ним венетоклакса в стандартных дозах (исследования VIALE-A, VIALE-C) частота ответов повышается с 13–20 до 48–66 %. При этом удается получить ответ на лечение не только у пациентов с первичными острыми лейкозами, но и с предшествующими миелодиспластическими синдромами, бластными кризами, миелопролиферативными новообразованиями. Таким способом не достигается изле-

чение, но возможно увеличение продолжительности жизни и обеспечение хорошего ее качества. Использование венетоклакса позволяет частично преодолеть неблагоприятное влияние наличия мутаций *TP53*, *FLT3*, *IDH1/2* (у нас в стране пока отсутствует возможность использования таргетных препаратов при этих мутациях). Результаты длительного наблюдения за пациентами с ОМЛ в исследованиях VIALE-A, VIALE-C показали, что выживаемость пациентов при добавлении венетоклакса к азациитдину увеличилась в 1,5 раза, а при наличии мутации *IDH1/2* — более чем в 3 раза. Нередко после получения даже полного ответа у больных ОМЛ сохраняется трансфузионная зависимость и необходимость госпитализации в стационар. Венетоклакс позволяет уменьшить частоту зависимости от гемотрансфузий (с 37–58 до 16–34 %), что снижает необходимость в госпитализациях, риски инфекционных осложнений и выраженность перегрузки железом. Наиболее частое осложнение при лечении ОМЛ — цитопения IV степени. При лечении венетоклаксом побочными эффектами также являются цитопения (наиболее часто — нейтропения IV степени), требующие снижения дозы и отсрочки начала очередного курса. Вместе с тем после достижения полной ремиссии или полной ремиссии с неполным восстановлением даже с эпизодом нейтропии IV степени это не препятствует переходу большинства пациентов на укороченный цикл и повышению ОВ за счет интенсификации лечения. В связи с быстрым наступлением ответа при применении комбинации венетоклакс + азациитдин важно его оценить с помощью исследования костного мозга к концу 1-го цикла, чтобы определить, является ли нейтропения результатом персистирующего заболевания или обусловлена терапией. Нейтропения поддается коррекции посредством отсрочки следующего цикла (пока абсолютное число нейтрофилов не восстановится до $\geq 500/\text{мкл}$). Около 60 % пациентов, у которых получен ответ на терапию, в группе венетоклакс + азациитдин в конечном итоге перешли на 21/28-дневный цикл лечения. Примечательно, что у пациентов с ответом на терапию, перешедших на 21/28-дневный цикл раньше, было меньше трансфузий тромбоцитов и более длительная независимость от трансфузий тромбоцитов после исходного уровня, чем у перешедших на 21/28-дневный цикл позднее. Цитопения, развившаяся на фоне применения комбинации венетоклакс + азациитдин, поддается коррекции с помощью модификации дозирования венетоклакса и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов без неблагоприятного влияния на исходы.

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

Материал подготовил

Василий Анатольевич Шуваев,

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

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:

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»

Контневский Илья Николаевич, врач-гематолог консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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