

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

ОБЗОР II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ «ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ
И ПЕРСПЕКТИВЫ В ГЕМАТОЛОГИИ» (КОЛОМНА, 2023)

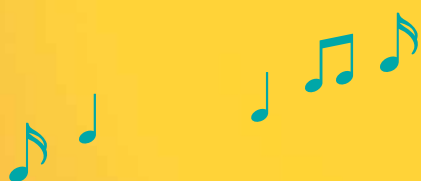
АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ НОСОГЛОТКИ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО
ЛЕЙОМИОМАТОЗА С ИНТРАКАРДИАЛЬНЫМ
РАСПРОСТРАНЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ

НОВЫЙ ПЕПТИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК, АГОНИСТ
 μ 1-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТАФАЛГИН,
В МУЛЬТИМОДАЛЬНОМ ОБЕЗБОЛИВАНИИ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

1 TOM 4 / VOLUME 4
2024



Ведущий партнёр с первой линии терапии³

С инструкцией^{1, 2} по медицинскому применению
препарата ДАРЗАЛЕКС можно ознакомиться по ссылке:



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004367.

Дата последнего обновления: от 27.12.2022.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-008138. Дата последнего обновления: от 13.09.2023.

3. Dimopoulos M.A., et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021, March 01. Vol. 32. Issue 3. P. 309–322.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; средняя и тяжёлая степень нарушения функции печени; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Джонсон & Джонсон»: Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: (495) 755-83-57 / факс: (495) 755-83-58, www.jnj.ru

СР-396750, октябрь 2023

Реклама

Первый и единственный пептидный препарат из группы «прочие анальгетики»* для лечения выраженной и умеренной боли, в том числе при злокачественных новообразованиях.



▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Регистрационный номер ЛП-№(001039)-(РГ-РУ) от 19.07.2022.

Торговое наименование: Тафалгин®.

Действующее вещество: тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида.

Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа: прочие анальгетики и антипиретики. Код АТХ: N02BG.

Показания к применению: Тафалгин показан к применению у взрослых, болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях.

Противопоказания: гиперчувствительность к Тафалгину или к любому из вспомогательных веществ (натрия хлорид, маннитол, глицин, натрия ацетат тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций), острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетики, психотропные и снотворные препараты, алкогольная интоксикация, беременность, период грудного вскармливания.

Режим дозирования: Оптимальным режимом дозирования является введение препарата Тафалгин по 4 мг 2–3 раза в сутки. Разовая доза свыше 7 мг и суточная доза свыше 42 мг не назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах.

Способ применения: подкожно (п/к). Препарат нельзя вводить внутримышечно и внутривенно!

Особые указания и меры предосторожности при применении: с осторожностью: наличие или подозрение на паралистическую кишечную непроходимость, бронхиальная астма, склонность к бронхоспазму, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA); дети: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не установлены).

Нежелательные реакции: Резюме профиля безопасности — на основании трех проведенных клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были астения, сонливость, сухость во рту, головокружение и гипестезия. Все нежелательные явления, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности. Частые нежелательные реакции (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): гипестезия, головная боль, головокружение, дискомфорт в голове, периферическая нейропатия, парестезия, седативное состояние, сонливость, чувство жжения, гиперемия глаз, нарушение со стороны век, тахикардия, гипертензия, одышка, запор, рвота, сухость во рту, тошнота, зуд, дискомфорт в конечностях, мышечная слабость, напряженность мышц, гипертермия, дискомфорт, ощущение жара, чувство

дискомфорта в груди, белок в моче, повышение систолического артериального давления, повышение числа эозинофилов, снижение МНО, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), укорочение протромбинового времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные АUC и C_{max} тафалгина, полученные в ходе клинических исследований, оказались сходными у пожилых пациентов (60–70 лет), пациентов среднего возраста (43–59 лет) и здоровых добровольцев (18–45 лет). Однако нельзя исключить, что пожилые пациенты могут быть более чувствительны к тафалгину, чем более молодые, поэтому пожилые пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные АUC и C_{max} тафалгина, полученные в ходе клинических исследований, сопоставимы у пациентов с различной функциональной активностью почек и здоровых добровольцев с нормальной функцией. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

По результатам, полученным в ходе клинических исследований, у пациентов с нарушениями функции печени при применении препарата Тафалгин не было отмечено высоких АUC и концентрации тафалгина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Пациенты с печеночной недостаточностью, принимающие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата.

Передозировка: симптомы передозировки неизвестны, в ходе исследования при однократном подкожном введении здоровым добровольцам была достигнута максимальная доза препарата 7 мг, при этом не было зарегистрировано случаев дозозамещающей токсичности. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: поскольку при применении препарата Тафалгин могут развиваться такие нежелательные реакции как головокружение, головная боль, сонливость, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.



ЗАО «ФармФирма «Сотекс», 115201, Россия,
Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7
+7 (495) 231-1509, <https://www.sotex.ru>

pharmacovigilance@sotex.ru
«Горячая линия» 8 800 250 48 25
WhatsApp +79153226443

СОБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ
МОЖНО В СЛУЖБУ ФАРМАКОНАДЗОРА
ЗАО «ФАРМФИРМЫ «СОТЕКС»

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

РЕКЛАМА



Журнал «MD-Onco» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

1
TOM 4
2024

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне
Редактор **Е.М. Печерская**

Корректор **Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка:
Е.В. Степанова
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной

службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций,
ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«MD-Onco» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2024.
Том 4, № 1. 1–84.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 85727
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19
Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Mercy (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТГСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматцуренович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)



WooYoungMedical

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НА ТЕРРИТОРИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АККУМАТ

ЛУЧШИЙ ВЫБОР ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТА

АМБУЛАТОРНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
ИНФУЗИОННАЯ ПОМПА

Наши преимущества



7 ИНФУЗИОННЫХ РЕЖИМОВ

Возможность запрограммировать устройство под необходимый режим введения препарата



ТОЧНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ

Регулирование скорости вводимого препарата с точностью до 0.1 мл/ч



ОБЪЁМЫ РЕЗЕРВУАРОВ

Возможность выбора объёма резервуара от 50 до 500 мл



РАБОТА БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

Работа без подзарядки до 5 дней, возможность заряжать устройство во время использования

*время работы зависит от режима



ЛЁГКИЙ И КОМПАКТНЫЙ

Вес вместе с препаратом не превышает 1 кг, устройство можно носить с собой



ИНФУЗИОННАЯ ЛИНИЯ

Возможность использования стандартных флаконов с инфузионными растворами



КОНТАКТЫ



+7 (495) 909-24-61



info@wooyoungmed.ru



wooyoungmed.ru

Консультация о возможностях
клинического применения

+7 (925) 250-47-89

The journal "MD-Onco" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses. The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

1
VOL. 4
2024

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Publisher: PH "ABV-Press"
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15, Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya

Proofreader

E.S. Samoylova

Designer and maker-up

E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva

base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih

a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

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

The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2024.
Volume 4, No. 1. 1–84.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024
Pressa Rossii catalogue
index: 85727
Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Москва, Россия)

Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Grivtsova, Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner, Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov on Don, Russia)

Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choznzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Опco» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации направлять на адрес: larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Опco».

Полная версия требований представлена на сайте журнала <https://mdonco.elpub.ru/jour>.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР КОНФЕРЕНЦИИ

В.А. Шуваев

Обзор II Научно-практической конференции в гибридном формате «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии»17

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

И.Н. Юричев, В.В. Верещак, А.М. Мудунов

Артериовенозная мальформация носоглотки. Редкое клиническое наблюдение52

М.М. Давыдов, А.А. Филатов, Е.В. Глухов, З.М. Чеишвили, В.Е. Груздев, Е.А. Фомина

Хирургическое лечение внутривенного лейомиоматоза с интракардиальным распространением в условиях искусственного кровообращения. Клинический случай58

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, Ф.М. Аббасбейли, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков, О.Л. Тимофеева, Т.Т. Валиев

Применение даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd) в терапии пациентов пожилого возраста с впервые диагностированной множественной миеломой высокого цитогенетического риска. Клиническое наблюдение63

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Д.А. Чекини, Н.М. Кутаков, Т.А. Сенькина, П.А. Зейналова

Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными образованиями (солидными опухолями и злокачественными заболеваниями кроветворной ткани) с использованием систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии. Клинические наблюдения71

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, Ю.Е. Рябухина, А.В. Осколков, П.А. Зейналов

Новый пептидный анальгетик, агонист μ 1-опиоидных рецепторов тафалгин, в мультимодальном обезболивании. Первые результаты применения в многопрофильном стационаре78

CONTENTS

CONFERENCE REVIEW

V.A. Shuvaev

Review of the II Scientific and Practical Conference in a hybrid format “Achievements, problems and prospects in hematology”17

RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, A.M. Mudunov

Nasopharyngeal arteriovenous malformation. Rare clinical observation.52

M.M. Davydov, A.A. Filatov, E.V. Glukhov, Z.M. Cheishvili, V.E. Gruzdev, E.A. Fomina

Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis with intracardial growth in conditions of artificial circulation. Clinical case58

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, F.M. Abbasbeyli, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov, O.L. Timofeeva, T.T. Valiev

Use of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd regimen) in therapy of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma with high-risk cytogenetics. Clinical observation63

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

D.A. Chekini, N.M. Kutakov, T.A. Sen'kina, P.A. Zeynalova

Treatment of patients with multiple primary malignant neoplasms (solid tumors and malignant diseases of the hematopoietic tissue) using systems for independent prolonged infusion therapy. Clinical observations71

V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, Yu.E. Ryabukhina, A.V. Oskolkov, P.A. Zeynalova

New peptide analgesic, μ 1-opioid receptor agonist tafalgin, in multimodal pain management. First results of using in a multidisciplinary hospital78



Happy Birthday!

КО ДНЮ РОЖДЕНИЯ

Александра Григорьевича
РУМЯНЦЕВА

12 февраля отметил свой день рождения известный ученый-гематолог с мировым именем, один из основоположников российской детской гематологии и онкологии, академик Российской академии наук, депутат Государственной Думы Александр Григорьевич Румянцев. Талантливый клиницист, автор многих статей, учебников и руководств, по которым учится не одно поколение врачей, Александр Григорьевич продолжает вносить неоценимый вклад в развитие отечественной гематологии, активно внедряя современные методы лекарственной и клеточной терапии опухолей системы крови в нашей стране. Но что особенно ценно, Александр Григорьевич – невероятно отзывчивый, чуткий и внимательный человек.

Мы от всей души поздравляем Александра Григорьевича с днем рождения и желаем ему здоровья и многих лет активной творческой жизни!

Коллектив журнала "MD-Onco"

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 (фитрузиран) — 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 идилическая 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 ($5-40 \text{ %}/1-5 \text{ %}/<1 \text{ %}$) 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 эптакот 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⁺-, T-, NKT-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 NK-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 NK-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 NK-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 (гемопоетических стволовых клетках) 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 проведения 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 ВВП 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 клональности (моно- или поликлональности) 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 плазматом. 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 (ELOQUUMENT-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 иссле-

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, леналидому 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 леналидому 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 леналидому 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 миелодисплазий» 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. Пушкино

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-52-57>

АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ НОСОГЛОТКИ. РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Н. Юричев, В.В. Верещак, А.М. Мудунов*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Илья Николаевич Юричев ilia-yurichev@yandex.ru

Артериовенозная мальформация (АВМ) области головы и шеи — редкое заболевание, возникающее в процессе эмбрио- и васкулогенеза ввиду мутации *RASA1*, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с локусом *CMC1* на длинном плече 5-й хромосомы 5q13.3. По статистике, АВМ встречаются реже, чем другие врожденные пороки развития сосудов, такие как лимфатические или венозные мальформации. Несмотря на то что АВМ — незлокачественные новообразования, они являются наиболее агрессивными, деструктивными и сложными в плане строения из всех сосудистых аномалий. В зарубежной литературе имеются немногочисленные работы с описанием случаев данной патологии (например, I.T. Jackson и соавт. проанализировали 16 случаев патологии, M.T. Chen и соавт. сообщили о 14 случаях, M.P. Kohaut и соавт. проанализировали 81 случай с экстракраниальными АВМ). В отечественной литературе работы с описанием клинических случаев АВМ единичны, поэтому тема остается достаточно актуальной.

В статье представлено редкое клиническое наблюдение АВМ полости носоглотки и ротоглотки с формированием менингоэнцефалоцеле у пациентки 34 лет.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, патология сосудов, менингоэнцефалоцеле, редкий клинический случай

Для цитирования: Юричев И.Н., Верещак В.В., Мудунов А.М. Артериовенозная мальформация носоглотки. Редкое клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(1):52–7. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-52-57>

NASOPHARYNGEAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION. RARE CLINICAL OBSERVATION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, A.M. Mudunov*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Ilia Nikolaevich Iurichev ilia-yurichev@yandex.ru

Arteriovenous malformation (AVM) of the head and neck is a rare disease developing during embryo- and vasculogenesis due to *RASA1* mutation which is inherited in accordance with autosomal dominant pattern and is associated with *CMC1* locus on the long arm of the 5th chromosome 5q13.3. Statistically, AVMs are rarer than other congenital vascular abnormalities such as lymphatic or venous malformations. While AVMs are non-malignant neoplasms, among all vascular abnormalities they are the most aggressive, destructive and complex in their structure. In international literature, a small number of articles describing cases of this pathology exists (for example, I.T. Jackson et al. analyzed 16 cases of this pathology, M.T. Chen et al. reported on 14 cases, M.P. Kohaut et al. analyzed 81 cases of extracranial AVMs). In Russian literature, the number of articles describing clinical cases of AVM is in the single digits, and this topic remains quite relevant. The article presents a rare clinical observation of AVM of the nasopharyngeal and oropharyngeal cavity with formation of meningoencephalocele in a 34-year-old female patient.

Keywords: arteriovenous malformation, vascular pathology, meningoencephalocele, rare clinical case

For citation: Iurichev I.N., Vereshchak V.V., Mudunov A.M. Nasopharyngeal arteriovenous malformation. Rare clinical observation. MD-Onco 2024;4(1):52–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-52-57>

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии сосудистого строения составляют гетерогенную группу врожденных патологий сосудов. Они включают сосудистые опухоли и мальформации, которые различаются между собой по характерному

строению, патофизиологии, клинической картине, а в дальнейшем — подходами к лечению. Эти врожденные пороки развития сосудов клинически можно разделить на следующие виды.

1. Сосудистые опухоли:

- инфантильная гемангиома;
- врожденная гемангиома;
- пучковидная гемангиома;
- капошиформная гемангиоэндотелиома;
- веретенородоподобная гемангиоэндотелиома;
- другие, редкие гемангиоэндотелиомы;
- приобретенные сосудистые опухоли (пиогенная гранулема, гемангиома в виде мишени, микро-венулярная гемангиома и т. д.).

2. Сосудистые мальформации:

- Мальформации с медленным кровотоком:
 - Капиллярные:
 - «винное пятно»;
 - телеангиэктазия;
 - ангиокератома.
 - Венозные:
 - обычная спорадическая;
 - синдром Бина;
 - семейная кожная и слизистых оболочек;
 - гломангиома;
 - синдром Мафуччи.
 - Лимфатические.
- Мальформации с быстрым кровотоком:
 - артериальная;
 - артериовенозная фистула;
 - артериовенозная.
- Комбинированные сложные сосудистые мальформации.

Артериовенозные мальформации (АВМ) — пороки развития, при которых имеется аномальное сообщение между артериями и венами, чаще всего обнаруживаемые у людей в подростковом и ювенильном периодах. Эта патология возникает в процессе эмбрио- и васкулогенеза ввиду мутации *RASA1*, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с локусом СМС1 на длинном плече 5-й хромосомы 5q13.3. По статистике, АВМ встречаются реже, чем другие врожденные пороки развития сосудов, такие как лимфатические или венозные мальформации [1].

В школьном возрасте АВМ часто ошибочно принимают за сосудистое родимое пятно или гемангиому. В отличие от других мальформаций артериовенозная при рождении может представлять трудности для диагностики вследствие отсутствия характерной клинической картины на начальных этапах. Известно, что они возникают из-за аномалий развития кровеносных сосудов в возрасте от 4 до 6 нед.

Несмотря на то что АВМ — злокачественные новообразования, они являются наиболее агрессивными, деструктивными и сложными в плане строения из всех сосудистых аномалий.

При гистологическом исследовании визуализируются расширенные тонкостенные сосуды, состоящие из эндотелиоцитов, не склонных к пролиферации;

определяются нормальный уровень тучных клеток, тонкая базальная мембрана и дефицит гладких мышц. Сосуды заполнены богатой белком жидкостью и эозинофилами [2, 3]. В 90 % случаев мальформации определяются при рождении с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. В отличие от гемангиом, у мальформаций отмечается полное отсутствие склонности к инволюции.

Обычно размер поражения постепенно увеличивается, что, как известно, связано с формированием коллатерального кровотока, поскольку нормальный кровоток движется к артериовенозному шунту с низким сопротивлением [4, 5]. Пубертатный период и различные травмы могут стать триггерными факторами для роста [5, 6]. Чаще всего диагноз устанавливают на основании клинической картины. На коже АВМ проявляется ярко-розовыми возвышающимися образованиями с четкими границами, для которых характерны повышенная локальная температура и пульсация. Характерная локализация — центральная часть лица, полость рта, конечности. Рост мальформации сопровождается местной инфильтрацией мягких тканей с последующим их разрушением.

При ультразвуковом исследовании АВМ визуализируются как множественные трубчатые структуры, кровоток может не определяться из-за его низкой скорости. Магнитно-резонансная томография является основным лучевым методом исследования. Поражения имеют выраженную гиперинтенсивность в режиме Т2. Один из наиболее распространенных высокоспецифичных лучевых признаков — наличие флеболитов. Данные поражения могут тромбироваться [7]. Компьютерную томографию следует применять при необходимости четкой визуализации флеболитов или при подозрении на костное вовлечение [8].

При отсутствии симптомов лечение не назначают и проводят только при их наличии, а также при возникновении осложнений. В настоящее время лечение АВМ включает хирургическое вмешательство, внутрисосудистую эмболизацию, комбинированную терапию в виде эмболизации с последующей хирургической резекцией, а также склеротерапию [9].

По мере увеличения размеров АВМ они прорастают в окружающие мягкие или костные ткани, и в зависимости от степени инвазии появляются различные симптомы. Наиболее частый симптом — выраженное пульсирование, локальные изменения могут появиться из-за давления на окружающие ткани. Если объем велик и через шунт проходит большой кровоток, это может повлиять на сердечно-сосудистую систему и вызвать такие симптомы, как кардиомегалия, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность [10].

Стандартизированный метод лечения АВМ в области головы и шеи еще не разработан. Для этих целей была предложена классификация R.A. Schöbinger, ко-

торая описывает АВМ как различные стадии процесса, концентрируясь на клиническом статусе пациента с приведением практических рекомендаций по выбору наиболее удачного времени для проведения лечения [11].

Классификация АВМ, предложенная R.A. Schöbinger:

- I стадия — **покой** (покраснение кожи, гипертермия, артериовенозное шунтирование при доплеровском исследовании; АВМ может скрываться под маской капиллярной мальформации или гемангиомы в стадии регресса);
- II стадия — **экспансия** (увеличение сосудов в размерах, дрожание, усиление пульсации, расширение и извитость вен);
- III стадия — **деструкция** (трофические нарушения, язвы, кровотечения; возможен лизис костной ткани);
- IV стадия — **декомпенсация** (проявление сердечной недостаточности с увеличенным сердечным выбросом и гипертрофией левого желудочка).

J.B. Milliken и J. Glowacki [1] рекомендовали хирургическую резекцию или комбинированную терапию на ранних стадиях (I и II), а также начинать лечение как можно скорее при стадиях III и выше, поскольку высока вероятность осложнений. H.S. Jeong и соавт. [12] предложили стратегию лечения, включающую комбинацию эмболизации и хирургической резекции только в тех случаях, когда нет ответа после применения склеротерапии в качестве первоначального лечения АВМ головы и шеи. Однако на данный момент самым радикальным методом избавления от АВМ был и остается хирургический. Но в качестве самостоятельного метода он применим лишь у пациентов с низким риском развития осложнений.

Стоит отметить, что в литературе имеются немногочисленные работы с описанием случаев данной па-

тологии. Так, I.T. Jackson и соавт. проанализировали 16 случаев АВМ [13], M.T. Chen и соавт. сообщили о 14 случаях патологии [3], M.P. Kohaut и соавт. проанализировали 81 случай с экстракраниальными АВМ [5]. В отечественной литературе работы с описанием клинических случаев АВМ единичны, поэтому тема остается достаточно актуальной.

Мы представляем редкое клиническое наблюдение АВМ полости носоглотки и ротоглотки с формированием менингоэнцефалоцеле.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 34 лет, в мае 2023 г. обратилась в клинику с жалобами на затруднение дыхания при изменении положения головы, в частности при наклонах вперед. Из анамнеза известно, что это явление беспокоит ее уже в течение 10 лет, однако ранее пациентка к врачам с данными жалобами не обращалась и обследование не проходила. Лечилась самостоятельно с помощью сосудосуживающих назальных спреев — без существенного эффекта.

Пациентка была обследована в объеме магнитно-резонансной и компьютерной томографии области головы и шеи, также было выполнено эндоскопическое эндоназальное исследование.

На серии магнитно-резонансных томограмм определяется АВМ с менингоэнцефалоцеле средней черепной ямки справа (рис. 1).

На серии компьютерных томограмм также визуализируются измененные сосуды полости носоглотки и ротоглотки (рис. 2).

Также было выполнено 3D-моделирование полученных изображений области головы и шеи (рис. 3).

При проведении эндоскопического исследования в полости носоглотки и ротоглотки определялись расширенные, извитые, пульсирующие сосуды, образующие единую сеть (рис. 4).

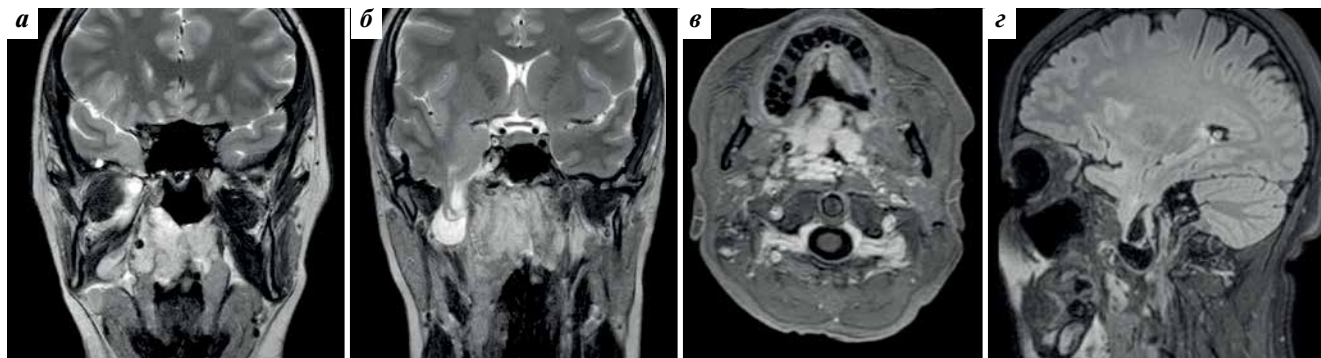


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы. Определяется артериовенозная мальформация с менингоэнцефалоцеле средней черепной ямки справа: а, б — T2-взвешенные изображения во фронтальной плоскости; в — T1-взвешенное изображение в аксиальной плоскости; г — FLAIR-импульсная последовательность в сагиттальной плоскости

Fig. 1. Magnetic resonance imaging. An arteriovenous malformation with meningoencephalocele of the middle cranial fossa on the right is visualized: а, б — T2-weighted images in the frontal plane; в — T1-weighted image in the axial plane; г — FLAIR pulse sequence in the sagittal plane

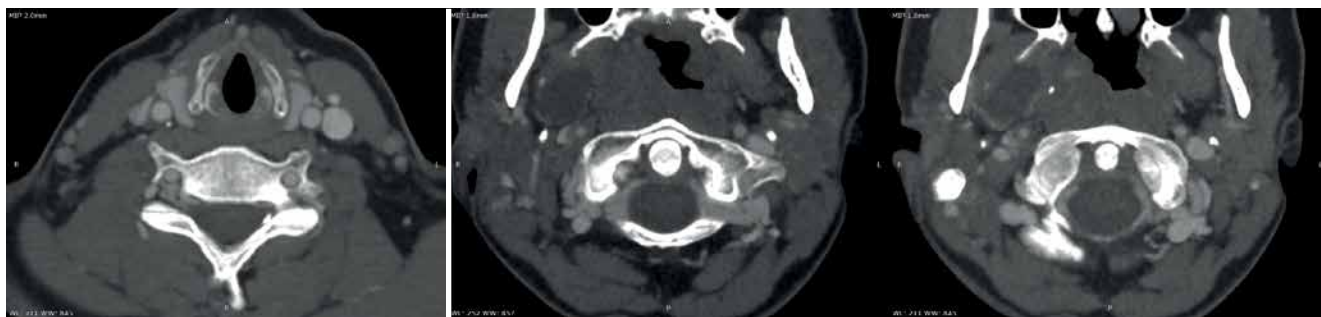


Рис. 2. Компьютерно-томографическая ангиография. Аксиальные постконтрастные изображения. Визуализируются измененные сосуды полости носоглотки и ротоглотки

Fig. 2. Computed tomography angiography. Axial postcontrast images. Modified vessels on the nasopharyngeal and oropharyngeal cavity are visualized

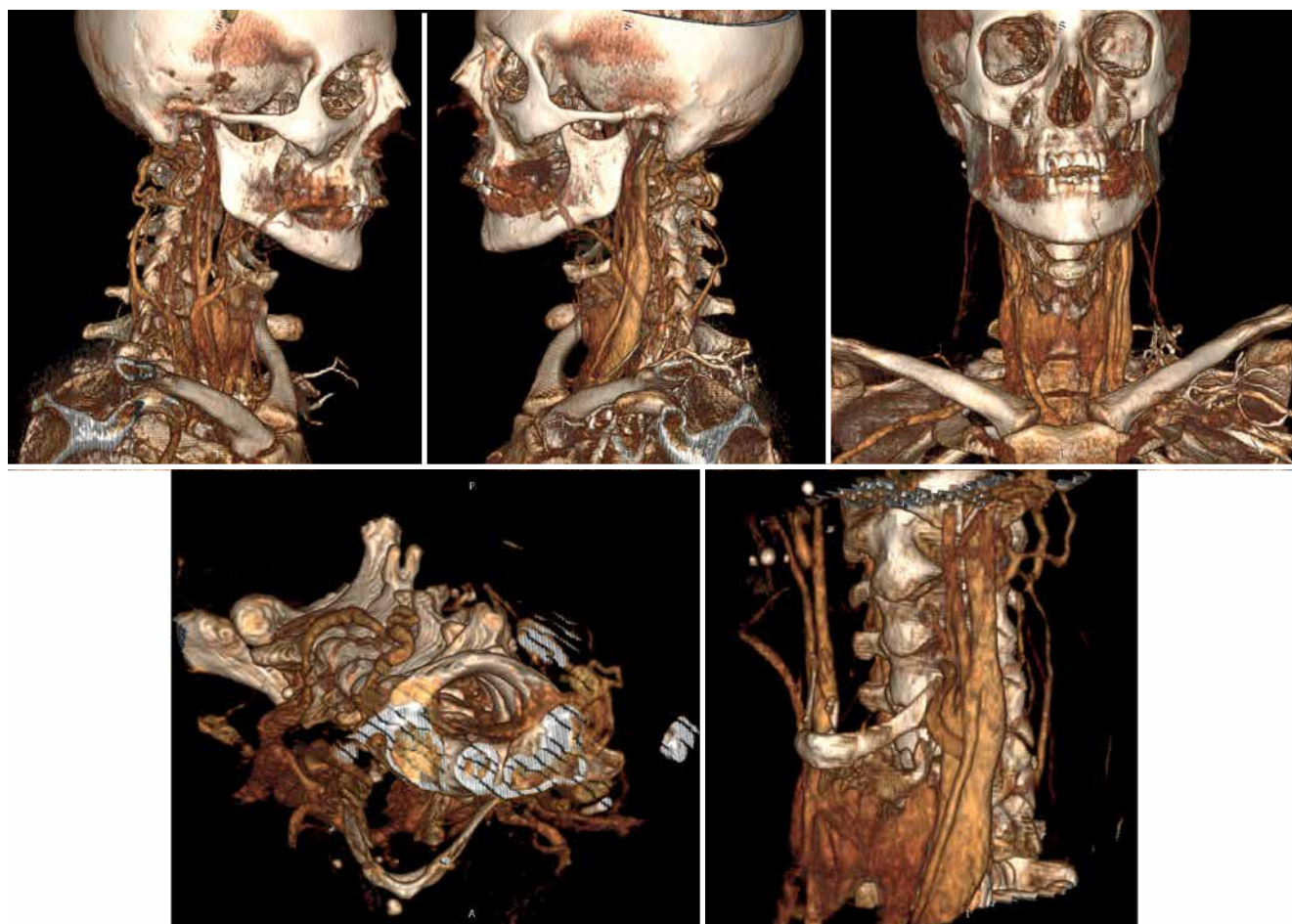


Рис. 3. Компьютерно-томографическая ангиография, артериальная фаза. 3D-моделирование

Fig. 3. Computed tomography angiography, arterial phase. 3D modeling

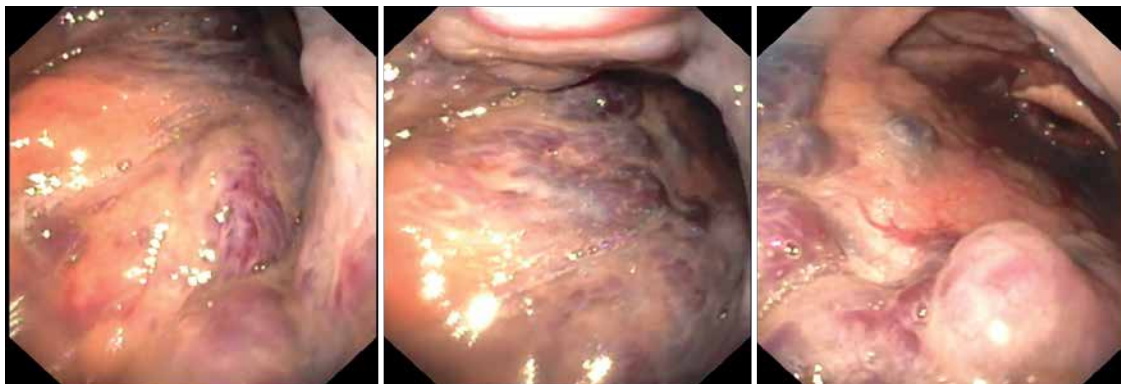


Рис. 4. Эндоскопические изображения. Артериовенозная мальформация полости носоглотки

Fig. 4. Endoscopic images. Arteriovenous malformation of the nasopharyngeal cavity

Таким образом, по данным инструментальных исследований у пациентки диагностирована АВМ полости носоглотки и ротоглотки с формированием менингоэнцефалоцеле.

В связи с риском развития таких тяжелых осложнений, как менингит, пневмоцефалия и абсцесс мозга, для удаления менингоэнцефалоцеле пациентке было рекомендовано хирургическое вмешательство, однако пациентка от предложенного лечения отказалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что АВМ — незлокачественные новообразования, они являются наиболее агрессивными, деструктивными и сложными в плане строения из всех

сосудистых аномалий. В литературе имеются немногочисленные работы с описанием случаев данной патологии. Стандартизированный метод лечения АВМ в области головы и шеи в настоящее время не разработан.

Представленный случай демонстрирует редкое клиническое наблюдение — АВМ полости носоглотки и ротоглотки с формированием менингоэнцефалоцеле. Данная ситуация сопряжена с риском развития таких тяжелых осложнений, как менингит, пневмоцефалия и абсцесс мозга, в связи с чем пациентке для удаления менингоэнцефалоцеле было рекомендовано хирургическое вмешательство, однако пациентка от предложенного лечения отказалась.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412–22. DOI: 10.1097/00006534-198203000-00002
2. Гончарова Я.А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика. *Здоровье ребенка* 2013;6(49):148–52. Goncharova Ya.A. Hemangiomas and vascular malformations. Modern theories and therapeutic tactics. *Zdorovye rebenka = Child's Health* 2013;6(49):148–52.
3. Chen M.T., Horng S.Y., Yeong E.K., Pan Q.D. Treatment of high-flow vascular malformations in the head and neck with arterial ligation followed by sclerotherapy. *Ann Plast Surg* 1996;36(2):147–53. DOI: 10.1097/00006537-199602000-00007
4. Jin Y., Lin X., Chen H. et al. Auricular arteriovenous malformations: potential success of superselective ethanol embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(6):736–43. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.02.008
5. Kohout M.P., Hansen M., Pribaz J., Mulliken J.B. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(3):643–54. DOI: 10.1097/00006534-199809030-00006
6. Pekkola J., Lappalainen K., Vuola P. et al. Head and neck arteriovenous malformations: results of ethanol sclerotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):198–204. DOI: 10.3174/ajnr.A3180
7. Vogelzang R.L., Atassi R., Vouche M. et al. Ethanol embolotherapy of vascular malformations: clinical outcomes at a single center. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(2):206–13; quiz 214. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.10.055
8. Griaazde J., Srinivasan A. Imaging of vascular lesions of the head and neck. *Radiol Clin North Am* 2015;53(1):197–213. DOI: 10.1016/j.rcl.2014.09.001
9. Eivazi B., Werner J.A. Management of vascular malformations and hemangiomas of the head and neck — an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(2):157–63. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835e15a9
10. Burns J.C., Julian J., Alexander J. Arteriovenous malformation of the submandibular gland. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43(4):294–6. DOI: 10.1016/0278-2391(85)90292-7
11. Schobinger R.A. [Diagnostic and therapeutic possibilities in peripheral angiodysplasias (In German)]. *Helv Chir Acta* 1971;38(3):213–20.
12. Jeong H.S., Baek C.H., Son Y.I. et al. Treatment for extracranial arteriovenous malformations of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 2006;126(3):295–300. DOI: 10.1080/00016480500388950
13. Jackson I.T., Carreño R., Potparic Z., Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(7):1216–30. DOI: 10.1097/00006534-199306000-00006

Вклад авторов

И.Н. Юричев: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала статьи, написание текста статьи;
В.В. Верещак: выполнение эндоскопического исследования, перевод англоязычных источников литературы по теме статьи;
А.М. Мудунов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

I.N. Iurichev: review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article, article writing;
V.V. Vereshchak: endoscopic exam, translation of English-language literature sources on the topic of the article;
A.M. Mudunov: editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>
В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-58-62>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ЛЕЙОМИОМАЗА С ИНТРАКАРДИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М. Давыдов, А.А. Филатов, Е.В. Глухов, З.М. Чеишвилли, В.Е. Груздев, Е.А. Фомина

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Антон Александрович Филатов a.filatov@mcclinics.ru

Внутривенный лейомиоматоз — гладкомышечная опухоль неясного злокачественного потенциала, способная к внутрисосудистому росту с различной степенью внутрисосудистого распространения. Единственным радикальным способом лечения является хирургическое вмешательство, требующее качественной предоперационной подготовки и определения оптимальной хирургической тактики с учетом уровня поражения. Представлено описание клинического случая внутривенного лейомиоматоза с интракардиальным распространением.

Ключевые слова: миома матки, внутривенный лейомиоматоз, стернотомия, искусственное кровообращение

Для цитирования: Давыдов М.М., Филатов А.А., Глухов Е.В. и др. Хирургическое лечение внутривенного лейомиоматоза с интракардиальным распространением в условиях искусственного кровообращения. Клинический случай. MD-Onco 2024;4(1):58–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-58-62>

SURGICAL TREATMENT OF INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS WITH INTRACARDIAL GROWTH IN CONDITIONS OF ARTIFICIAL CIRCULATION. CLINICAL CASE

M.M. Davydov, A.A. Filatov, E.V. Glukhov, Z.M. Cheishvilli, V.E. Gruzdev, E.A. Fomina

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Anton Alexandrovich Filatov a.filatov@mcclinics.ru

Intravenous leiomyomatosis is a smooth muscle tumor of unclear malignant potential capable of intravascular growth with varying levels of intravascular advancement. The only radical treatment method is surgical intervention requiring quality preoperative preparation and determination of optimal surgical tactics taking into account the level of damage. A description of a clinical case of intravenous leiomyomatosis with intracardial growth is presented.

Keywords: uterine myoma, intravenous leiomyomatosis, sterno-laparotomy, artificial circulation

For citation: Davydov M.M., Filatov A.A., Glukhov E.V. et al. Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis with intracardial growth in conditions of artificial circulation. Clinical case. MD-Onco 2024;4(1):58–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-58-62>

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки — доброкачественная гормонозависимая опухоль, возникающая у женщин репродуктивного возраста (в основном 30–45 лет). На ее долю приходится до 30 % всех случаев гинекологических заболеваний [1]. Чаще всего протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при плановых гинекологических осмотрах. Иногда лейомиома проявляет признаки злокачественной

опухоли, а именно способность к метастазированию, диссеминации по брюшине и внутрисосудистой инвазии. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения подобного вида образования называют гладкомышечными опухолями неясного злокачественного потенциала, т. е. опухолями, которые не могут быть однозначно расценены как злокачественные или доброкачественные на основании общепринятых критериев [2].

К таким опухолям относят диффузный лейомиоматоз, метастазирующую лейомиому, внутривенный лейомиоматоз (ВЛ). В данной статье будет описан клинический случай ВЛ.

Морфологически ВЛ схож с типичной лейомиомой и характеризуется ростом в просвете вен. Исходя из малого таза, опухоль может иметь разные размеры и протяженность, распространяясь в том числе до правых камер сердца и легочных артерий. В случаях интракавального и интракардиального распространения ВЛ становится жизнеугрожающим состоянием, имитирующим признаки злокачественного процесса [3]. Существует 2 теории гистогенеза: опухоль развивается из миометрия и проникает в венулы или непосредственно возникает из гладкомышечных клеток стенок вен/венул [4]. Клиническая картина зависит от протяженности ВЛ относительно сосудов и их диаметра.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 32 лет, в июле 2023 г. обратилась в клинический госпиталь «Липино» с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей. В анамнезе 3 родов в срок через естественные родовые пути, протекавшие без особенностей. В декабре 2022 г. перенесла лапароскопическую миомэктомию. По данным полученного гистологического исследования — простая лейомиома матки. В связи с возникновением вышеизложенных жалоб через полтора года после операции выполнено обследование.

По данным компьютерной томографии от июня 2023 г.: тело матки представлено опухолевым конгломератом негетерогенно-мягкотканной плотности с четкими неровными бугристыми контурами, размерами $153 \times 104 \times 130$ мм, с признаками выраженного негетерогенного контрастного усиления, наличием в структуре участка округлой формы с четкими ровными контурами пониженной плотно-



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Визуализируется расширенная яичниковая вена, просвет которой заполнен внутривенным лейомиоматозом

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Extended ovarian vein filled with intravenous leiomyomatosis is visualized

сти диаметром до 32 мм. Шейка матки, влагалище на этом фоне четко не дифференцируются. Параметральная клетчатка уплотнена, вероятно, преимущественно за счет множественных расширенных измененных вен. Справа от опухолевого конгломерата также визуализируются расширенные вены; правая яичниковая вена расширена на всем протяжении максимально до 24 мм, в ее просвете, а также в просвете коллатеральных вен определяются опухолевые массы, тотально их заполняющие, плотность которых негетерогенно повышается на постконтрастных изображениях, распространяющиеся в просвет нижней поллой вены, субтотально ее заполняя, а также в просвет правого предсердия — размер опухолевого тромба в полости правого предсердия до $52 \times 31 \times 42$ мм (рис. 1, 2).

Пациентка госпитализирована в стационар с целью предоперационного обследования и определения лечебной

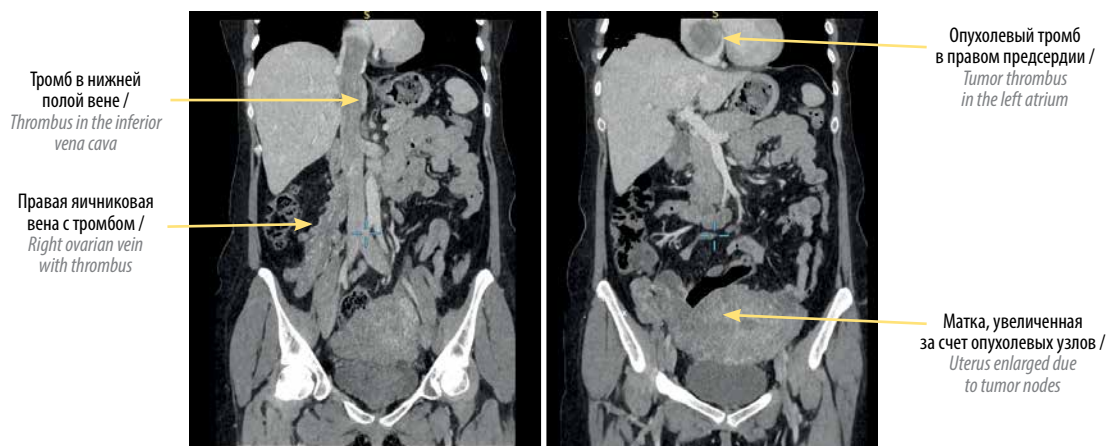


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Фронтальный срез

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast (frontal section)



Рис. 3. Ангиография. Тромбоз нижней полой вены с распространением в полость правого предсердия. Тромб в полости правого предсердия

Fig. 3. Angiography. Thrombosis of the inferior vena cava with growth into the right atrial cavity. Thrombus in the right atrial cavity

тактики. По результатам объективного осмотра состояние расценено как средней степени тяжести за счет степени выраженности дыхательной недостаточности. Обращали на себя внимание наличие одышки при физической активности, отеки нижних конечностей. По данным лабораторных исследований: все показатели в пределах нормативных значений.

С целью определения верхнего уровня опухолевого тромба выполнена прямая кавография. Результат исследования: в просвете нижней полой вены от уровня впадения правой почечной вены и до впадения в полость правого предсердия определяется протяженный дефект контрастирования, перекрывающий 2/3 просвета вены; в полости правого предсердия определяется дефект контрастирования округлой формы, распространяющийся на трикуспидальный клапан (образование подвижное), во время систолы отмечается пролабирование в полость правого желудочка (рис. 3).

По данным эхокардиографии: опухолевый тромб правого предсердия, исходящий из нижней полой вены (рис. 4). Отмечаются небольшая концентрическая гипертрофия левого желудочка, трикуспидальная регургитация I–II степени, эхографические признаки легочной гипертензии – систолическое давление в легочной артерии 43 мм рт. ст.

Учитывая протяженность опухолевого тромба, распространение на правые отделы сердца, невозможность предоперационной оценки степени фиксации тромба к клапанному аппарату сердца, с целью минимизации потенциальной интраоперационной кровопотери коллегиально в рамках консилиума принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме продольной стернотомии, полной срединной лапаротомии с дальнейшей тромбэктомией в условиях искусственного кровообращения, экстирпации матки с придатками с предварительным стентированием мочеточников с целью минимизации их травматизации.

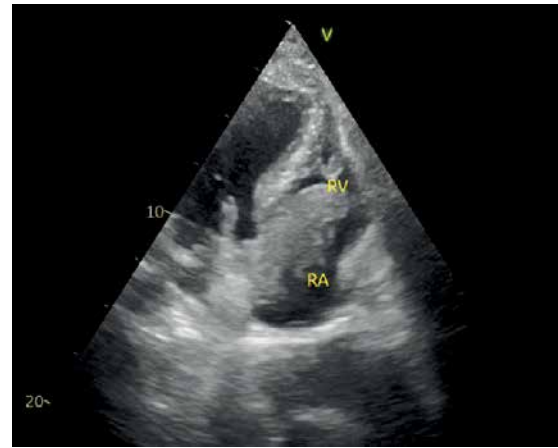


Рис. 4. Эхокардиография. Тромб в полости правого предсердия

Fig. 4. Echocardiography. Thrombus in the right atrial cavity

В качестве анестезиологического пособия выбрана сочетанная анестезия (общая комбинированная и регионарная). Сосудистые доступы: внутренняя яремная вена справа – МАС-платформа (порт интродьюсера и просветы 9 Fr и 12 G), бедренная вена справа (двухпросветный диализный катетер 11 Fr), бедренная артерия слева для инвазивного мониторинга артериального давления и сердечного выброса.

Осуществляли мониторинг стандартных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, сатурация крови и мультигазовый мониторинг), а также расширенных показателей: BIS-мониторинг глубины анестезии, инвазивный мониторинг артериального давления и центрального венозного давления, мониторинг сердечного выброса термодилуционным методом в режиме beat-to-beat по технологии PICCO (рис. 5). Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме



Рис. 5. Данные монитора в конце операции

Fig. 5. Monitor data at the end of surgery

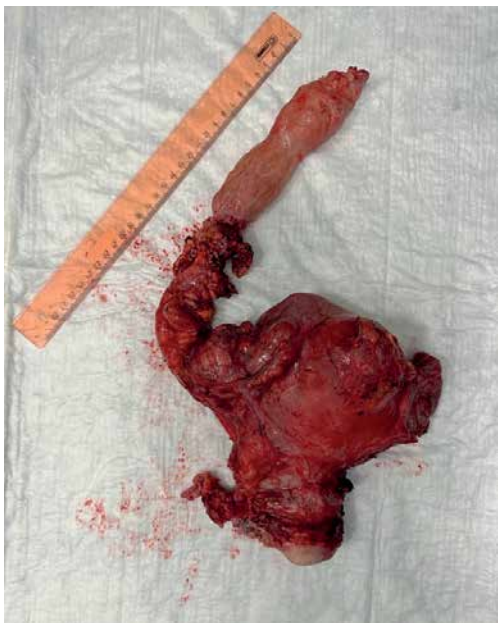


Рис. 6. Макропрепарат: матка с придатками, опухолевый тромб длиной 26 см

Fig. 6. Gross specimen: uterus with appendages, tumor thrombus of length 26 cm

VCV autoflow с автоматической регулировкой концентрации севофлурана. Анестезиологическое пособие оказывали в течение 7 ч 40 мин.

Краткий протокол оперативного вмешательства: после полной продольной стернотомии и полной срединной лапаротомии выполнена ревизия органов брюшной полости и малого таза. Матка размерами 15 × 10 × 13 см, представлена многоузловым опухолевым конгломератом мягкоэластичной консистенции. Вскрыт перикард, наложены кисты на восходящую аорту, аорта канюлирована. Выполнены мобилизация правой половины ободочной кишки, мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру, нижней полой вены от ретропечечного сегмента до общих подвздошных вен. После предварительного взятия на турникет целевых сосудов и канюляции верхней и нижней полых вен начата процедура искусственного кровообращения. Вскрыто правое предсердие, правая яичниковая вена отсечена от нижней полой вены вместе с опухолевым тромбом, рассечена стенка нижней полой вены на протяжении 2 см от устья правой яичниковой вены краниально. Опухолевый тромб частично фиксирован к нижней полой вене в данной зоне, выполнена его мобилизация. Внутривенный компонент опухолевого тром-

ба частично фиксирован к трикуспидальному клапану — мобилизован. Выполнена экстракция опухолевого тромба из нижней полой вены и предсердия через атриотомическое отверстие. Ушиты правое предсердие, нижняя полая вена. Закончено искусственное кровообращение. Введен протамин. Ушит перикард. Далее выполнена мобилизация правой яичниковой вены до уровня придатков и экстирпация матки с придатками (рис. 6).

Время операции составило 5 ч 45 мин. Интраоперационная кровопотеря — 6000 мл, реинфузия аппаратом Cell Saver — 1850 мл, трансфузия донорской эритроцитарной взвеси — 874 мл, введено 15 доз криопреципитата.

Макропрепарат: матка с придатками, опухолевый тромб длиной 26 см (см. рис. 6). По данным гистологического исследования: диффузный интравенозный лейомиоматоз с поражением тела матки, шейки, сосудов параметрия, правой яичниковой вены, нижней полой вены, правого предсердия. Клеточная лейомиома тела матки. Эндометрий пролиферативного типа, без атипии.

По данным иммуногистохимического исследования: интравенозный лейомиоматоз, положительный по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Послеоперационный период протекал гладко. Проводили антибактериальную, антикоагулянтную, прокинетическую терапию и терапию болевого синдрома. Пациентка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Выписана из стационара на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии.

С учетом рецепторного статуса опухоли пациентке назначен прием летрозоло 2,5 мг/сут в течение 3 лет.

Через 3 мес после операции проведено контрольное обследование. Данных, указывающих на прогрессирование и рецидив опухолевого процесса, не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенный лейомиоматоз — гладкомышечная опухоль неясного злокачественного потенциала, обладающая полисистемным действием на организм ввиду внутрисосудистого роста и распространения. Заболевание требует мультидисциплинарного подхода, тщательной предоперационной подготовки, внимательного выбора хирургической тактики, пери- и послеоперационного ведения. Основным методом лечения ВЛ является радикальная операция. Стандартный объем операции включает экстирпацию матки с придатками, тромбэктомию. В случае полного устранения проявлений болезни прогноз у данной группы пациентов благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинекология: учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 268.
Gynecology: textbook. Ed. by G.M. Savelyeva, V.G. Breusenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 268. (In Russ.).
2. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Ed. by F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon: IARC Press, 2003. Pp. 218–242.
3. Lim W.H., Lamaro V.P., Sivagnanam V. Manifestation and management of intravenous leiomyomatosis: a systematic review of the literature. Surg Oncol 2022;45:101879. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101879
4. Clement P.B. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. Pathology Annu 1988;23 Pt 2:153–83.

Вклад авторов

М.М. Давыдов: разработка плана оперативного лечения пациентки, выполнение хирургического вмешательства;
А.А. Филатов: выполнение хирургического вмешательства, пред- и послеоперационное ведение пациентки, динамическое наблюдение после выписки из стационара;
Е.В. Глухов: ассистирование при оперативном вмешательстве;
З.М. Чеишвилли: выполнение оперативного вмешательства;
В.Е. Груздев: проведение анестезии, послеоперационное ведение пациентки;
Е.А. Фомина: ассистирование при хирургическом вмешательстве, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

M.M. Davydov: development of a patient's surgical treatment plan, performing surgical intervention;
A.A. Filatov: performing surgical intervention, pre- and postoperative management of the patient, dynamic follow-up after discharge from the hospital;
E.V. Glukhov: assistance in surgical intervention;
Z.M. Cheishvilli: performing surgical intervention;
V.E. Gruzdev: conducting anesthesia, postoperative management of the patient;
E.A. Fomina: surgical intervention assistance, analysis of literature data on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>
А.А. Филатов / A.A. Filatov: <https://orcid.org/0009-0003-0911-6405>
Е.В. Глухов / E.V. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>
З.М. Чеишвилли / Z.M. Cheishvilli: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>
В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
Е.А. Фомина / E.A. Fomina: <https://orcid.org/0000-0002-8723-1340>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию данных из истории болезни.

Compliance with patient rights. The patient signed an informed consent to the publication of data from the medical history.

Статья поступила: 05.02.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

Article submitted: 05.02.2024. Accepted for publication: 26.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ И ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (РЕЖИМ D-Rd) В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, Н.А. Купрышина³, А.Г. Жуков¹, О.Л. Тимофеева¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Множественная миелома (ММ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток и гетерогенным течением. Успехи в терапии ММ во многом обусловлены изучением молекулярно-генетических особенностей патогенеза и выделением хромосомных нарушений высокого риска, определяющих прогноз и противоопухолевый ответ. Пациентам пожилого возраста с впервые диагностированной ММ высокого цитогенетического риска, не являющимся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, целесообразно проведение таких программ противоопухолевой терапии, которые могли бы обеспечивать увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при удовлетворительной переносимости и сохранении минимальной токсичности. Применение моноклональных антител в составе триплетов на раннем этапе приводит к углублению противоопухолевого ответа, отсутствию минимальной остаточной болезни в большем числе наблюдений и улучшению выживаемости во всех подгруппах больных.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 75 лет с впервые диагностированной ММ высокого цитогенетического риска и множественными костными плазмоцитомами с массивными внекостными компонентами. На фоне проводимой терапии в режиме D-Rd после 8 введений даратумумаба достигнута очень хорошая частичная ремиссия, которая сохраняется на протяжении 20 мес. Отмечено значительное улучшение качества жизни наряду с удовлетворительной переносимостью лечения и отсутствием значимых нежелательных явлений.

Ключевые слова: впервые диагностированная множественная миелома, высокий цитогенетический риск, пожилой возраст, даратумумаб, очень хорошая частичная ремиссия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Применение даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd) в терапии пациентов пожилого возраста с впервые диагностированной множественной миеломой высокого цитогенетического риска. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(1):63–70. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

USE OF DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (D-Rd REGIMEN) IN THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA WITH HIGH-RISK CYTOGENETICS. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, F.M. Abbasbeyli¹, N.A. Kupryshina³, A.G. Zhukov¹, O.L. Timofeeva¹, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Multiple myeloma (MM) is a B cell lymphoproliferative disease characterized by clonal proliferation of plasma cells and heterogenous progression. Successes in MM therapy are in large part based on the study of molecular and genetic features of disease pathogenesis and identification of high-risk chromosomal abnormalities determining prognosis and antitumor response. Elderly patients with newly diagnosed MM with high-risk cytogenetics who are not candidates for autologous stem cell transplantation should receive programs of antitumor therapy which increase progression-free survival and overall survival with satisfactory tolerability and minimal toxicity. Use of monoclonal antibodies in triplets at early stages allow to achieve deeper antitumor response, the absence of minimal residual disease in a greater number of observations, and improve survival in all patient subgroups.

A clinical observation of a 75-year-old female patient with newly diagnosed MM with high-risk cytogenetics and multiple bone plasmacytomas with massive extraosseous components is presented. During D-Rd regimen therapy, after 8 daratumumab administrations very good partial remission was achieved which has been maintained for 20 months. Significant improvement in quality of life with satisfactory treatment tolerability and absence of adverse events are observed.

Keywords: newly diagnosed multiple myeloma, high cytogenetic risk, elderly age, daratumumab, very good partial remission

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Use of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd regimen) in therapy of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma with high-risk cytogenetics. Clinical observation. MD-Onco 2024;4(1):63–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток и гетерогенным течением.

Выбор режима лекарственной терапии пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) обусловлен наличием показаний к последующей высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Эффективность применяемых противоопухолевых агентов различных фармакологических классов и их комбинаций, по данным ряда проведенных исследований, проявляется в увеличении выживаемости, в том числе пациентов подгрупп высокого риска [1–3].

Согласно имеющимся в настоящее время клиническим рекомендациям одним из режимов терапии пациентов с ВДММ, которые не рассматриваются как кандидаты для последующей высокодозной химиотерапии и аутоТГСК, является программа D-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) [4, 5].

Даратумумаб — моноклональное антитело IgG1κ, характеризующееся высокой аффинностью при связывании с уникальным эпитопом CD38, высоко экспрессируемым опухолевыми плазматическими клетками, и обладающее комплексным механизмом действия.

Наряду с иммунными эффекторными механизмами (антителозависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз, комплементзависимая цитотоксичность) даратумумаб вызывает индукцию апоптоза за счет перекрестного сшивания с опухолевыми клетками с помощью Fcγ-рецепторов (рис. 1), а также модулирует ферментативную функцию CD38, приводя к уменьшению продукции аденозина и, как следствие, к снижению иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения [6–8].

Наиболее частые проявления ММ — литические повреждения костей, обусловленные повышенной резорбцией вследствие активации остеокластогенеза [9].

CD38 экспрессируется не только опухолевыми плазматическими клетками, но и моноцитами, а также ранними предшественниками остеокластов. Показано, что даратумумаб обладает способностью связываться с CD38 на предшественниках остеокластов посредством эффекторных клеток, в результате чего уменьшается активация остеокластов и снижается резорбция костной ткани [10].

Эффективность и безопасность даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd) в терапии пациентов с ВДММ (в том числе высокого цитогенетического риска), не являющихся кандидатами для последующей аутоТГСК, были оценены в исследовании MAIA III фазы.

Согласно результатам первичного анализа (медиана наблюдения 28 мес) добавление даратумумаба к комбинации Rd привело к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), уменьшению риска прогрессирования или смерти (на 44 %), достоверно более частому достижению полной ремиссии (ПР) и строгой полной ремиссии (сПР) (47,6 % против 24,9 %) по сравнению с больными, которые не получали этот таргетный агент [3].

При последующем наблюдении (медиана 36,4 мес) наибольшее преимущество в увеличении ВБП при добавлении даратумумаба было отмечено в подгруппе ослабленных больных. Риск прогрессирования или смерти при этом был снижен на 38 %. Независимо от общего состояния пациентов применение режима D-Rd приводило к более глубоким ответам и отсутствию минимальной остаточной болезни (МОБ) в большем числе наблюдений по сравнению с больными, получавшими комбинацию Rd. Так, в подгруппе ослабленных пациентов ПР и сПР отмечались у 43,6 % боль-

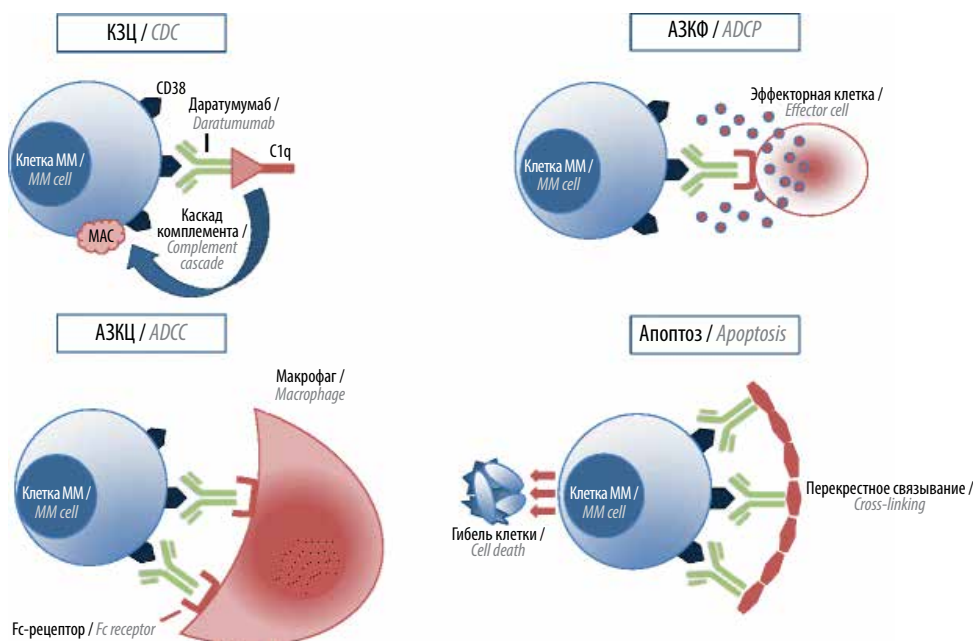


Рис. 1. Механизм действия даратумумаба [6]. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность; ММ – множественная миелома

Fig. 1. Mechanism of action of daratumumab [6]. ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; CDC – complement-dependent cytotoxicity; MM – multiple myeloma

ных из группы D-Rd и у 30,8 % – из группы Rd; МОБ-отрицательный статус зафиксирован в 23,8 и 10,1 % случаев соответственно. В подгруппе с удовлетворительным соматическим статусом ПР и сПР были достигнуты в 54,6 % наблюдений (D-Rd) против 24 % (Rd), а МОБ-отрицательный статус – в 33,3 % против 8,5 % наблюдений [11].

К. Weisel и соавт. [12] опубликовали обновленные результаты исследования MAIA III фазы с медианой наблюдения 64,5 мес. В группе D-Rd сохранялось преимущество в достижении ВБП перед Rd (61,9 % против 34,4 %, $p < 0,0001$), в том числе в подгруппах с высоким цитогенетическим риском, наличием экстрамедуллярных плазмочитом, с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 75 лет. Достоверно чаще определялись МОБ-отрицательный статус (32,1 % против 11,1 %, $p < 0,0001$), устойчивый МОБ-отрицательный статус (18,8 % против 4,1 % при длительности >12 мес и 16,8 % против 3,3 % при длительности >18 мес, $p < 0,0001$), а общая частота ответа составила 92,9 % против 81,6 % ($p < 0,0001$) по сравнению с режимом Rd. Медиана общей выживаемости в группе Rd составила 65,5 мес, а в группе D-Rd не была достигнута.

При длительности наблюдения >5 лет не было зафиксировано ухудшения профиля безопасности даратумумаба. Среди нежелательных явлений III–IV степени гематологическая токсичность была представлена эпизодами нейтропении (54,1 % случаев в группе D-Rd против 37 % в группе Rd) и анемии (17 % против

21,6 %), а наиболее серьезными проявлениями негематологической токсичности оказались пневмонии, наблюдаемые в 19,5 и 10,7 % случаев соответственно.

Результаты исследования MAIA III фазы послужили основой для принятия решения о целесообразности применения режима D-Rd у пациентки 75 лет с ВДММ высокого цитогенетического риска и множественными костными плазмочитомами в представленном клиническом наблюдении. На фоне проводимой терапии очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) была достигнута уже после 8 введений даратумумаба и сохраняется на протяжении 20 мес. Больная отмечает значительное улучшение качества жизни наряду с удовлетворительной переносимостью лечения и отсутствием значимых нежелательных явлений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 75 лет, впервые обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в конце января 2022 г. с жалобами на выраженный болевой синдром в области позвоночника и костях, из-за которого самостоятельное передвижение было ограничено, активность значительно снижена.

При обследовании, результаты которого были представлены ранее [13], в анализах крови выявлена нормохромная анемия (уровень гемоглобина 112 г/л); показатели концентрации общего белка и кальция, а также функции почек оставались в пределах нормальных значений. В связи с наличием патологических компрессионных

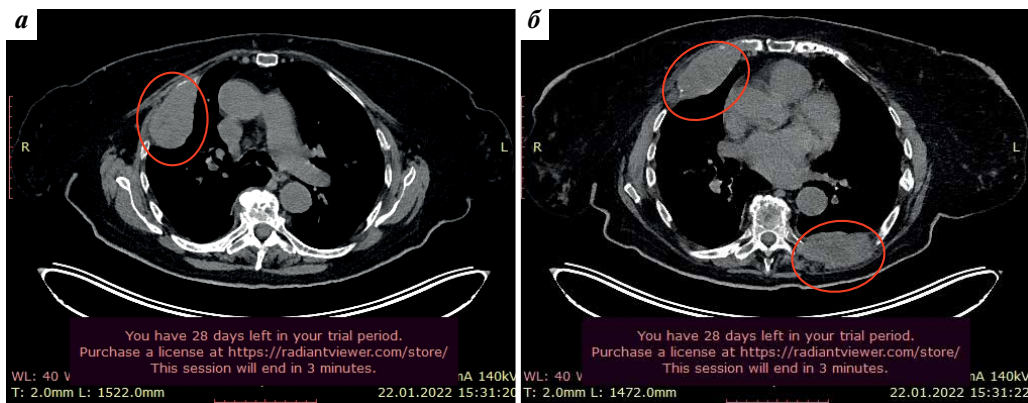


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в дебюте заболевания (до начала терапии): а — мягкотканый компонент в переднем отрезке III ребра справа (70 × 39 мм); б — мягкотканые компоненты в передней части IV ребра справа (79 × 37 мм) и задней части VIII ребра слева (73 × 36 мм)

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose at disease onset (prior to therapy): а — soft-tissue component on the anterior segment of rib III on the right (70 × 39 mm); б — soft-tissue components on the anterior part of rib IV on the right (79 × 37 mm) and posterior part of rib VIII on the left (73 × 36 mm)

переломов тел Th_6 - и Th_7 -позвонков, определяемых ранее по данным компьютерной томографии, и подозрением на опухолевый процесс выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: обнаружен распространенный остеодеструктивный процесс с множественными мягкоткаными компонентами, патологическими переломами ребер и компрессионными патологическими переломами тел Th_6 - и Th_7 -позвонков. Наиболее крупные из выявленных внекостных компонентов были отмечены в III ребре справа (размерами 70 × 39 мм) (рис. 2, а), передней части IV ребра справа (79 × 37 мм) и задней части VIII ребра слева (73 × 36 мм) (рис. 2, б). Мягкотканые образования меньшего размера определялись в области правой ключицы, левой лопатки, правой подвздошной кости, нижней трети правого бедра и в позвонках (C_2 , Th_7 , Th_8 , Th_9).

По данным иммунохимического исследования выявлена секреция белка Бенс-Джонса λ -типа (в сыворотке крови — 2,8 г/л, в моче — 2,28 г/сут).

Пациентке были выполнены аспирационная биопсия костного мозга, трепанобиопсия подвздошной кости. При цитологическом исследовании обнаружено 40,4 % плазматических клеток, преимущественно молодых форм, которые, согласно результатам проведенного иммунофенотипирования с применением 8-проточной цитофлуориметрии, оказались aberrантными по экспрессии антигенов CD19, CD45, CD56 (рис. 3) [13].

По данным цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в 8,0–10,0 % проанализированных плазматических клеток костного мозга выявлены амплификация локуса гена $\text{CKS1B}/1\text{q}21$ (1 дополнительный сигнал) и амплификация локуса гена $\text{MYEOV}/11\text{q}13.3$ (1 дополнительный сигнал); в 11 % кле-

ток — делеция локусов генов $\text{DLEU}/13\text{q}14.2$, $\text{LAMP}/13\text{q}34$; в 7,0 % клеток — делеция $\text{TP53}/17\text{p}13$ (соответствует пороговому значению (7,0)).

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям [4, 14] был установлен высокий цитогенетический риск.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата (рис. 4) в костном мозге обнаружены интерстициальные скопления зрелых плазмоцитов и плазмобластов, которые характеризуют субстрат плазмоклеточной миеломы [13].

На основании результатов проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ММ Бенс-Джонса λ -типа, с распространенным остеодеструктивным процессом и множественными массивными мягкоткаными компонентами, патологическими переломами ребер, компрессионными и патологическими переломами тел Th_6 -, Th_7 -позвонков. Стадия IIIA (Durie–Salmon). Стадия III (R-ISS).

Как сообщалось нами ранее [13], пациентке с марта 2022 г. в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» инициирована противоопухолевая терапия в режиме D-Rd (даратумумаб 16 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в неделю (8 введений) + леналидомид 25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни каждого 4-недельного цикла + дексаметазон 20 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни цикла).

Первая оценка противоопухолевого ответа была проведена после 8 введений даратумумаба (2 циклов лечения). При цитологическом исследовании костного мозга отмечено отсутствие плазмоклеточной инфильтрации, выявленной в дебюте заболевания. Количество плазматических клеток составило 0,6 % без отчетливых признаков aberrантности (0,003 % по CD56), что определило МОБ-отрицательный статус.

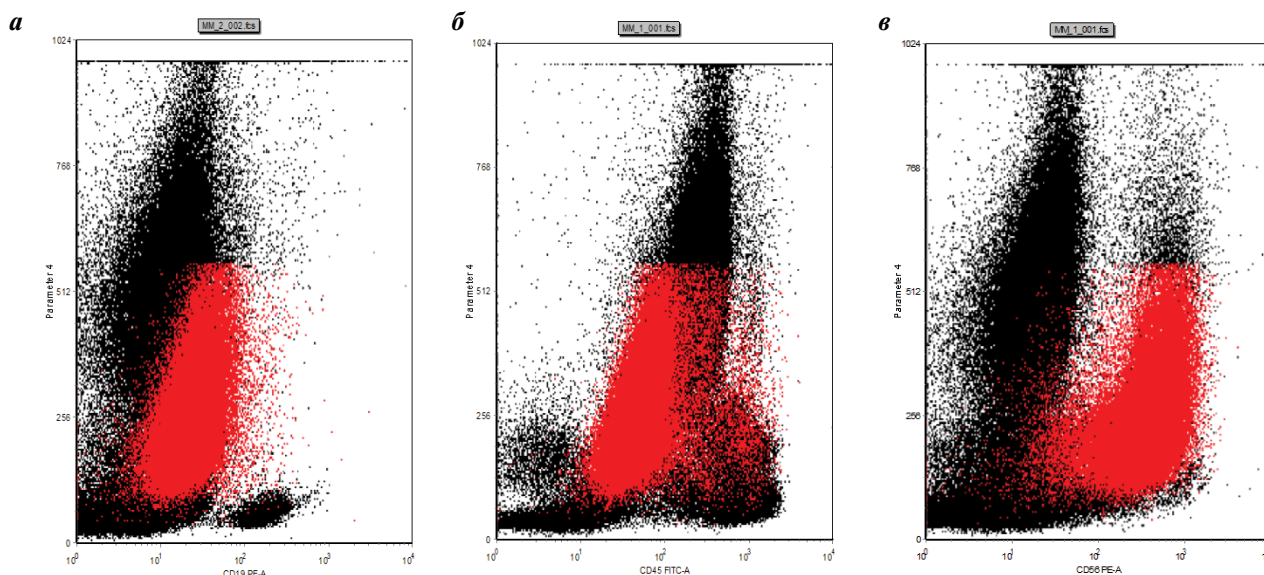


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейты плазматических клеток $CD38^{++}SSC^{+}$ (выделены красным цветом) (а–в) [13]: а – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; б – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; в – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD56 на плазмоцитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating $CD38^{++}SSC^{+}$ (shown in red) (a–v) [13]: a – on the abscissa axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators; б – on the abscissa axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators; в – on the abscissa axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators

По данным иммунохимического исследования белок Бенс-Джонса ни в сыворотке крови, ни в моче не обнаружен.

Пациентка отмечала купирование оссалгий, значительное улучшение двигательной активности, стала передвигаться самостоятельно.

На основании результатов проведенного обследования констатируется ОХЧР, терапия в режиме D-Rd продолжена (даратумумаб 16 мг/кг внутривенно капельно 1 раз

в 2 нед + леналидомид 25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни каждого 4-недельного цикла + дексаметазон 20 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни цикла) [13].

Повторная оценка противоопухолевого ответа была выполнена после того, как больная получила суммарно 16 введений даратумумаба. В костном мозге выявлено 0,95 % плазматических клеток, aberrантных по экспрессии CD56, что расценено как МОБ-положительный статус. Сохранялась иммунохимическая ремиссия.

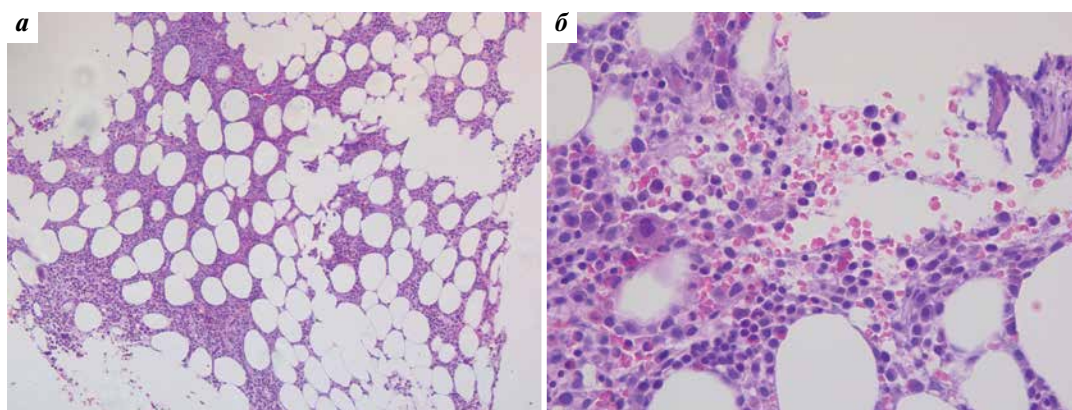


Рис. 4. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга из подвздошной кости (окраска гематоксилином и эозином) [13]: а – гипоклеточный костный мозг с интерстициальным инфильтратом из плазмоцитоидных клеток. $\times 100$; б – разрозненные плазмоциты среди гемопоэтических клеток. $\times 400$

Fig. 4. Histological study of bone marrow biopsy from the iliac bone (hematoxylin and eosin staining) [13]: а – hypocellular bone marrow with plasma cell interstitial infiltrate. $\times 100$; б – isolated plasma cells among hematopoietic cells. $\times 400$

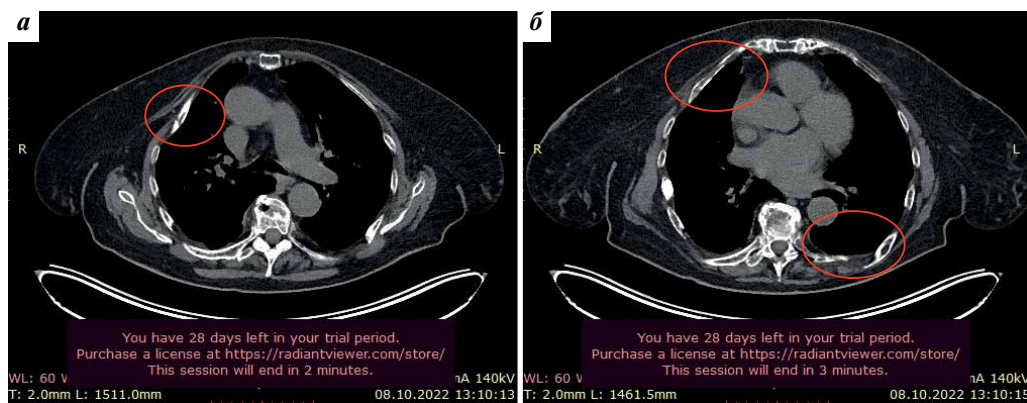


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой после 16 введений даратумумаба: а — мягкотканый компонент в переднем отрезке III ребра справа не определяется. Остеосклероз; б — мягкотканые компоненты в передней части IV ребра справа и в задней части VIII ребра слева не определяются. Остеосклероз

Fig. 5. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after 16 administrations of daratumumab: а — soft-tissue component on the anterior segment of rib III is not visible. Osteosclerosis; б — soft-tissue components on the anterior part of rib IV on the right and posterior part of rib VIII on the left are not visible. Osteosclerosis

Пациентке повторно выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, и выявлен полный регресс определяемых ранее наибольших внекостных компонентов в III, IV и VIII ребрах с образованием неравномерного остеосклероза (рис. 5). Наряду с этим значительно уменьшились в размерах или полностью регрессировали остальные мягкотканые образования.

Учитывая сохраняющийся выраженный противоопухолевый эффект (ОХЧР), отсутствие болевого синдрома, терапия в режиме D-Rd продолжена с введением даратумумаба 1 раз в 4 нед.

К настоящему времени больная получила 30 введений даратумумаба. Очередная оценка противоопухолевого ответа показала, что сохраняется полная иммунохимическая ремиссия. В костном мозге количество плазматических клеток составило 0,4 %, при последующем иммунофенотипировании которых признаков аберрантности по экспрессии CD56 и $\text{suIg}\kappa/\lambda$ выявлено не было. Установлен МОБ-отрицательный статус.

По данным ПЭТ/КТ отмечено дальнейшее уменьшение некоторых мягкотканых компонентов с сохранением количества и структуры наблюдаемых участков деструкции в костях по сравнению с предыдущим исследованием, выполненным после 16 введений даратумумаба.

За период наблюдения за пациенткой значимых нежелательных явлений зафиксировано не было. Гематологическая токсичность проявилась 2 эпизодами нейтропении I–II степени. Отмечены 2 эпизода инфекции верхних отделов дыхательных путей. Первое введение даратумумаба осложнилось развитием инфузионной реакции (крапивница и одышка), которая была купирована дополнительным назначением антигистаминных средств. Ни одно из нежелательных явлений не повлияло на увеличение межкурсовых интервалов, что

позволило соблюдать рекомендованные сроки лечения. В настоящее время терапия продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении патогенеза ММ были выявлены молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток, которые определяют течение заболевания, прогноз и ответ на терапию. Выделены хромосомные аномалии высокого риска: $t(4;14)$, $t(14;16)$ и $\text{del}(17p)$ [15–17].

По данным ретроспективного исследования [18], включившего 1890 пациентов с ВДММ (медиана возраста 72 года), медиана ВВП в группе с отсутствием $t(4;14)$ и $\text{del}(17p)$ составила 24 мес, в группе с наличием $t(4;14)$ — 14 мес, а в группе с $\text{del}(17p)$ — 11 мес ($p < 0,001$). Медианы общей выживаемости составили 50, 32 и 19 мес по указанным группам соответственно ($p < 0,001$).

По данным некоторых авторов, неблагоприятным прогностическим значением обладают хромосомная аберрация $\text{amp}1q21$, а также количество дополнительных копий данного локуса [19].

К. Neben и соавт. [20] показали, что ВВП в группе пациентов с наличием $\text{amp}1q21$ составила 26,6 мес по сравнению с 39,3 мес в группе без этого цитогенетического нарушения ($p = 0,0002$). Отмечено, что при обнаружении 1 дополнительной копии локуса $1q21$ медиана ВВП составила 28 мес ($p = 0,001$), а при выявлении >2 дополнительных копий — 17,6 мес ($p = 0,0062$).

Пациентам пожилого возраста с ВДММ и высоким цитогенетическим риском, не являющимся кандидатами для выполнения аутоТГСК, целесообразно проведение таких программ противоопухолевой тера-

пии, которые могли бы обеспечивать увеличение ВВП и общей выживаемости при удовлетворительной переносимости и сохранении минимальной токсичности. Таким образом, применение режима D-Rd у пациентки пожилого возраста с ВДММ высокого риска, наличием хромосомных aberrаций del17p и amp1q21 представляется обоснованным.

А.А. Jakubowiak и соавт. [21] опубликовали результаты объединенного анализа данных пациентов с ВДММ высокого цитогенетического риска, не являющихся кандидатами для аутоТГСК, из рандомизированных исследований MAIA и ALCYONE. В этих исследованиях была проведена сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии при добавлении даратумумаба к режимам Rd (в первом случае) и VMP (во втором случае) и терапии без введения этого моноклонального антитела.

При медиане наблюдения 43,7 мес добавление даратумумаба к режимам Rd и VMP приводило к снижению риска прогрессирования или смерти на 41 %, увеличению частоты достижения общего ответа (92,1 % против 74,2 %), ПР и сПР (41,6 % против 22,5 %), а также МОБ-отрицательного статуса (24,8 % против 5,6 %).

Достижение МОБ-отрицательного статуса (как прогностически ценного биомаркера отдаленных результатов) после 8 введений даратумумаба в совокупности со значительным уменьшением объема опухоли в представленном клиническом наблюдении подтверждает выбор оптимальной терапии. Несмотря на выявление МОБ при последующей оценке противо-

опухолевого ответа, лечение в прежнем режиме было продолжено и привело к повторному достижению МОБ-отрицательного статуса.

Следует отметить, что полученный глубокий противоопухолевый ответ (ОХЧР), зафиксированный после 8 введений даратумумаба, наблюдается на протяжении 20 мес терапии, что наряду с клиническим эффектом и сохранением удовлетворительного качества жизни пациентки пожилого возраста с ММ высокого риска позволяет надеяться на дальнейшее углубление ответа, достижение устойчивого МОБ-отрицательного статуса и увеличение выживаемости.

Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и подтверждают необходимость продолжения лечения даратумумабом, продемонстрировавшим высокую эффективность и управляемый профиль безопасности при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку выживаемость пациентов с ВДММ с каждой последующей линией терапии ухудшается, целесообразно проведение эффективной терапии на более раннем этапе. Применение моноклонального антитела в такой ситуации приводит к углублению противоопухолевого ответа, увеличению частоты достижения МОБ-отрицательного статуса и улучшению выживаемости во всех подгруппах больных, включая пациентов пожилого возраста с высоким цитогенетическим риском и большим объемом опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
2. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
3. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
4. NCCN Guidelines. Version 2.2024. Multiple Myeloma.
5. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA–ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000528
6. Sanchez L., Wang Y., Siegel D.S., Wang M.L. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):51. DOI: 10.1186/s13045-016-0283-0
7. Overdijk M.B., Jansen J.H., Nederend M. et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via Fcγ receptor-mediated cross-linking. *J Immunol* 2016;197(3):807–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1501351
8. Baum N., Fliegert R., Bauche A. et al. Daratumumab and nanobody-based heavy chain antibodies inhibit the ADPR cyclase but not the NAD⁺ hydrolase activity of CD38-expressing multiple myeloma cells. *Cancers* 2021;13(1):76. DOI: 10.3390/cancers13010076
9. Giuliani N., Colla S., Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-κappaB ligand (RANKL). *Exp Hematol* 2004;32(8):685–91. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.03.015
10. Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in myeloma bone niche: a rational basis for the use of anti-CD38 immunotherapy to inhibit osteoclast formation. *Oncotarget* 2017;8(34):56598–611. DOI: 10.18632/oncotarget.17896
11. Facon T., Cook G., Usmani S.Z. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022;36(4):1066–77. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
12. Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. *HemaSphere* 2023;7(S2):14–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed
13. Рябухина Ю.Е., Аббасбеи Ф.М., Зейналова П.А. и др. Эффективность программы D-Rd в первой линии терапии пациентки 75 лет с множественной миеломой высокого цитогенетического риска. Клиническое наблюдение. *MD-ONCO* 2022;2(3):28–35. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-28-35

Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A. et al. Effectiveness of D-Rd program in the first line therapy of a 75-year-old

- female patient with multiple myeloma with high-risk cytogenetics. Clinical observation. MD-Onco 2022;2(3):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-28-35
14. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya oncologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
15. Bergsagel P.L., Mateos M.V., Gutierrez N.C et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 2013;121(6): 884–92. DOI: 10.1182/blood-2012-05-432203
16. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016;127(4):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200
17. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2020;95(5):548–67. DOI: 10.1002/ajh.25791
18. Avet-Loiseau H., Hulin C., Campion L. et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. J Clin Oncol 2013;31(22):2806–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2598
19. Schmidt T.R., Fonseca R., Usmani S.Z. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma. Blood Cancer J 2021;11(4):83. DOI: 10.1038/s41408-021-00474-8
20. Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A. et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. Blood 2012;119(4):940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164
21. Jakubowiak A.J., Kumar S., Medhekar R. et al. Daratumumab improves depth of response and progression-free survival in transplant-ineligible, high-risk, newly diagnosed multiple myeloma. The Oncologist 2022;27:e589–e96. DOI: 10.1093/oncolo/oyac067

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение за пациенткой;

Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, patient observation;

N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analyzing publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 18.12.2023. **Принята к публикации:** 17.01.2024.

Article submitted: 18.12.2023. **Accepted for publication:** 17.01.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ (СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ ДЛЯ НЕЗАВИСИМОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.А. Чекини¹, Н.М. Кутаков¹, Т.А. Сенькина², П.А. Зейналова^{1,3}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²АНОО ВО «Медицинский университет МГИМО-МЕД»; Россия, 143007, Московская обл., Одинцово, ул. Новоспортивная, 3;

³кафедра онкологии ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

Изучение проблемы первично-множественных злокачественных образований (ПМЗО) приобретает все большую актуальность и значимость в современной клинической онкологии. ПМЗО представляют собой разнообразную группу опухолей различного генеза, локализующихся в одном или нескольких органах, независимых друг от друга. Благодаря внедрению в клиническую практику микроинфузионных одноразовых эластомерных помп при лечении онкологических пациентов с ПМЗО успешно проводится непрерывное циклическое лекарственное лечение как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Значительные успехи специфической терапии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с ПМЗО. Длительное введение препаратов с помощью инфузионной помпы с заданной скоростью позволяет доставлять цитостатики в организм пациента в строго контролируемых количествах.

В статье представлены 2 клинических случая эффективного противоопухолевого лечения пациентов с ПМЗО с использованием инфузионных помп.

Ключевые слова: микроинфузионные эластомерные помпы, первично-множественные злокачественные образования, качество жизни, химиотерапия

Для цитирования: Чекини Д.А., Кутаков Н.М., Сенькина Т.А., Зейналова П.А. Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными образованиями (солидными опухолями и злокачественными заболеваниями кроветворной ткани) с использованием систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии. Клинические наблюдения. MD-Оnco 2024;4(1):71–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS (SOLID TUMORS AND MALIGNANT DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC TISSUE) USING SYSTEMS FOR INDEPENDENT PROLONGED INFUSION THERAPY. CLINICAL OBSERVATIONS

D.A. Chekini¹, N.M. Kutakov¹, T.A. Sen'kina², P.A. Zeynalova^{1,3}

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²MGIMO-MED Medical University; 3 Novosportivnaya St., Odintsovo, Moscow region 143007, Russia

³Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Djennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Study of the problem of multiple primary malignant neoplasms (MPMN) becomes more important and significant in modern clinical oncology. MPMN is a varied group of independent tumors of varying origin located in one or several organs. Due to introduction of single-use elastomeric microinfusion pumps into the clinical practice, continuous cyclical drug outpatient and in-hospital treatment of oncological patients with MPMN can be performed. Significant successes of specific therapy led to increased lifespan of patients with MPMN. Prolonged

administration of drugs using infusion pump with set velocity allows to deliver cytostatics into the patient's body in strictly controlled amounts. The article presents 2 clinical cases of effective antitumor treatment of patients with MPMNs using infusion pumps.

Keywords: elastomeric microinfusion pumps, multiple primary malignant neoplasms, quality of life, chemotherapy

For citation: Chekini D.A., Kutakov N.M., Sen'kina T.A., Zeynalova P.A. Treatment of patients with multiple primary malignant neoplasms (solid tumors and malignant diseases of the hematopoietic tissue) using systems for independent prolonged infusion therapy. Clinical observations. MD-Onco 2024;4(1):71–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

ВВЕДЕНИЕ

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗО) на сегодняшний день занимают одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире. Общая частота ПМЗО в популяции составляет от 2,4 до 17 % [1]. Факторами, объясняющими увеличение частоты ПМЗО, являются оптимизация специфического лечения, скрининга и наблюдения за больными со злокачественными новообразованиями. Пациенты, у которых было выявлено первичное новообразование, подвергаются повышенному риску возникновения второго первичного рака по сравнению с общей популяцией [2].

Наиболее частые локализации ПМЗО — толстая кишка, бронхи, легкие, молочная железа и др. Существует несколько классификаций ПМЗО. В зависимости от интервала между обнаружением новообразований ПМЗО подразделяют на синхронные и метакхронные. Синхронными называют новообразования при возникновении 2 и/или более опухолей в течение 6 мес. При интервале >6 мес опухоли называют метакхронными. Вне зависимости от локализации чаще встречаются метакхронные ПМЗО, на долю синхронных приходится 30,1 % [3–6]. Также выделяют комбинированные ПМЗО — 3 или более злокачественных новообразований. Возникновение ПМЗО не является редкостью, их частота, по данным зарубежных авторов, составляет 0,73–11,7 % в зависимости от прижизненной и посмертной постановки диагноза и увеличивается с каждым годом [7].

Часто больным с ПМЗО необходимы длительные многочисленные циклы противоопухолевого лекарственного лечения, что требует использования микроинфузионных одноразовых эластомерных помп (МОЭП). На сегодняшний день выделяют 2 типа переносных инфузионных систем: многоразовые аккумуляторные и одноразовые механические устройства. Многоразовые системы могут предоставлять графики, различные данные и отчеты по результатам инфузии и не имеют ограничений по объему и скорости введения препаратов [8, 9]. Однако на российском рынке представлены только одноразовые механические системы.

В настоящее время все большее число пациентов нуждаются в проведении длительных инфузий цито-

статика, для которых необходимы МОЭП. Инфузионные системы применяются не только в терапии солидных опухолей, но и при лечении гематологических нозологий, поскольку позволяют проводить длительные инфузии нескольких противоопухолевых препаратов одновременно без ограничения деятельности пациента [10].

При лечении солидных опухолей, особенно колоректального рака, аденокарциномы желудка, пищевода, сарком и др., химиопрепараты 5-фторурацил, ифосфамид вводятся путем длительной непрерывной инфузии с использованием МОЭП. Например, при метастатическом колоректальном раке с нерезектабельными метастазами при левосторонней локализации первичной опухоли и при отсутствии мутаций генов семейства *RAS* и/или *BRAF*V600E к химиотерапевтическим агентам должен быть добавлен таргетный препарат из группы анти-EGFR-моноклональных антител — цетуксимаб или панитумумаб. Это еще раз показывает невозможность проведения полноценного лечения данной группы больных без использования инфузионной помпы, поскольку анти-EGFR-моноклональные антитела применяются только в комбинации с инфузионным 5-фторурацилом. У больных с опухолями желудочно-кишечного тракта, в частности гастроэзофагеальным раком, часто возникают такие осложнения, как инфекционный процесс, кахексия, дисфагия, что нарушает пероральный прием химиопрепаратов, антибиотиков, а также пищевых продуктов. Это подчеркивает целесообразность использования МОЭП для инфузионных введений химиопрепаратов, антибиотиков, парентерального питания, а также проведения интраоперационной и послеоперационной анальгезии [11].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 56 лет, обратился в Клинический госпиталь «Лапино» в ноябре 2021 г. Из анамнеза известно, что в 2010 г. была диагностирована лимфома Ходжкина (вариант нодулярный склероз, I тип) с вовлечением шейно-надключичных лимфатических узлов справа и внутригрудных лимфатических узлов, II стадия. Больному проведено 6 циклов лекарственной терапии в режиме ABVD с последующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного опухолевого поражения (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр). Достигнута полная ремиссия

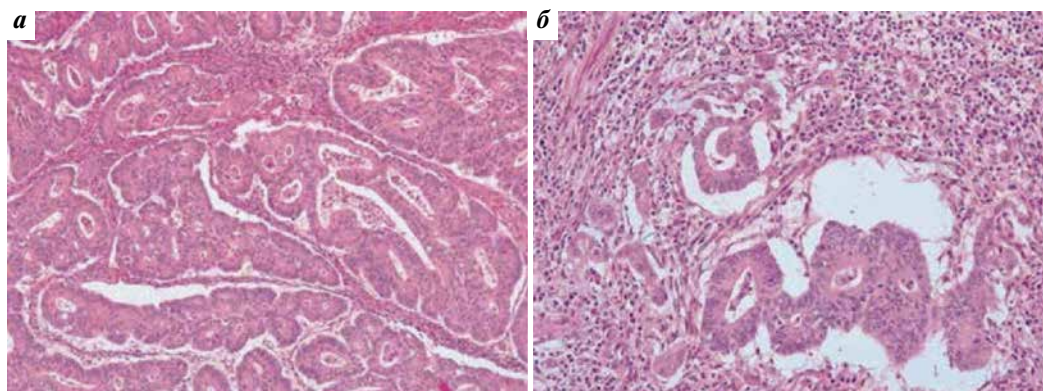


Рис. 1. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а — железистые комплексы атипичных клеток ($\times 100$); б — почкование опухоли низкой степени в фронте инвазии. В левой и верхней части препарата определяются мелкие комплексы из единичных клеток ($\times 200$)

Fig. 1. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): а — glandular complexes of atypical cells ($\times 100$); б — budding of low-grade tumor at the invasion front. In the upper left part of the slide, small complexes of individual cells are visualized ($\times 200$)

(отрицательная по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)), подтвержденная результатами контрольных исследований в 2018 г. и впоследствии в ноябре 2021 г.

В ноябре 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпи- и гипогастральной областях, нижних отделах спины с иррадиацией в левую нижнюю конечность. Проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль верхней трети сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией.

По данным гистологического исследования биоптата опухоли и при последующем пересмотре готовых препаратов в лаборатории патоморфологии Клинического госпиталя «Лапино» диагностирована аденокарцинома толстой кишки низкой степени злокачественности, представленная железистыми структурами (рис. 1, а), с инвазивным ростом через всю толщу мышечного слоя стенки кишки в жировую клетчатку с вовлечением субсерозного слоя; опухолевое почкование слабой степени (рис. 1, б).

В 5 из 8 фрагментов лимфатических узлов выявлены метастазы рака аналогичного строения, в жировой клетчатке определялся опухолевый депозит рТ3N2aM0, G₂, IIb стадия (согласно 8-му изданию Международной TNM-классификации злокачественных опухолей рака ободочной и прямой кишки).

Пациенту была выполнена лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия, после чего проведено 3 курса адъювантной химиотерапии в режиме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин в дозе 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й или 1–15-й дни; цикл 21 день). После 3-го курса отмечены экстравазация и некроз мягких тканей руки. В связи с этим лечение было приостановлено и далее по данной схеме не проводилось. Через 6 мес после окончания лечения по данным компьютерной томографии брюшной полости и ПЭТ/КТ зафиксировано прогрессирование заболевания (метастатическое поражение печени (рис. 2, а) и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 2, б)), в связи с чем больной обратился в Клинический госпиталь «Лапино» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

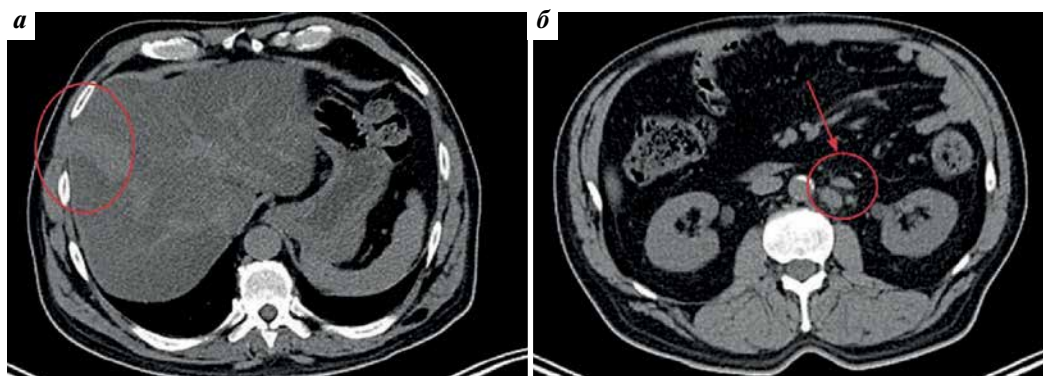


Рис. 2. Компьютерные томограммы брюшной полости: а — метастатическое поражение печени (отмечено овалом); б — метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов (отмечено овалом)

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity: а — metastases in the liver (marked with an oval); б — metastases in the retroperitoneal lymph nodes (oval)

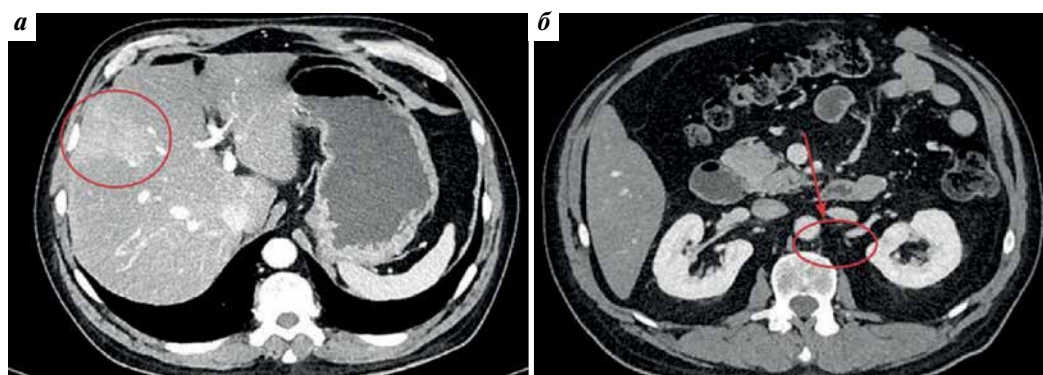


Рис. 3. Компьютерные томограммы брюшной полости: а — метастатический очаг в печени (отмечен овалом); б — выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы не определяются (овал)

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal cavity: а — metastatic lesion in the liver (oval); б — previously observed retroperitoneal lymph nodes are not visualized (oval)

Учитывая морфологический диагноз, распространенность опухолевого процесса, условную резектабельность очага в печени, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пациенту была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с использованием МОЭП (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день, фторурацил 320 мг/м² внутривенно (в/в) струйно в 1-й день + фторурацил 1800 мг/м² в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни; цикл 14 дней) с редукцией дозы фторурацила на 25 % из-за высокого риска развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений (спазм коронарных артерий). Также решено было воздержаться от применения моноклональных антител.

После 6-го цикла в режиме FOLFIRI пациент отметил появление ангинозных болей в состоянии покоя, купирующихся приемом нитроглицерина, в связи с чем была выполнена селективная коронарография.

Диагностировано многососудистое критическое стенотическое поражение коронарных артерий: стеноз в средней трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 95 и 85 %, в дистальной трети — 80 %, окклюзия а. intermedia от устья и стеноз в средней трети правой коронарной артерии — 55 %.

С учетом уменьшения забрюшинных лимфатических узлов в размерах и рентгенологических признаков распада метастатического очага в печени на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, а также предполагаемого оперативного вмешательства в объеме удаления очага в печени запланировано продолжение лечения в прежнем объеме.

Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов: решено выполнить аортокоронарное шунтирование. Выполнены маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование а. intermedia на работающем сердце.

Через месяц после выполненного оперативного вмешательства возобновлена противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с редукцией дозы фторурацила на 50 %.

Однако по данным контрольного обследования в августе 2022 г. (после 11-го цикла) отмечено возобновление роста забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем проведена смена программы терапии на FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м² в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Терапия проводилась с использованием МОЭП.

С сентября 2022 г. по март 2023 г. пациент получил в данном режиме 12 циклов с положительным противоопухолевым эффектом уже после 4-го цикла. По данным контрольного обследования в январе 2023 г. метастатический очаг в печени незначительно уменьшился в размере (рис. 3, а), а выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы перестали определяться (рис. 3, б). В марте 2023 г. при контрольном обследовании отмечены увеличение участка патологической инфильтрации в S5/8 печени на 5 мм, появление аналогичного участка в S4a (метастаз), уменьшение забрюшинных лимфатических узлов.

В апреле 2023 г. проведена химиоэмболизация правой печеночной артерии оксалиплатином и фторурацилом, в июне 2023 г. — химиоэмболизация правой печеночной артерии иринотеканом.

С июня 2023 г. начата 3-я линия терапии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб с использованием МОЭП (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день + фторурацил 2000–2600 мг/м² (по 1000–1300 мг/м² в сутки) 46-часовая инфузия в 1–2-й дни; бевацизумаб 5 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней). При контрольном обследовании в августе 2023 г. после 4 курсов отмечена поло-

жизельная динамика в виде уменьшения множественных очагов вторичного характера в паренхиме легких и единичных образований вторичного характера в печени. При контрольной ПЭТ/КТ в ноябре 2023 г. — без признаков прогрессирования.

На данный момент проведены 14 курсов 3-й линии химиотерапии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, планируется очередное контрольное обследование.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент А., 73 лет, обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в марте 2023 г. Из анамнеза: наблюдался у онколога по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вовлечением желудка, IEA стадии. Проведено 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP, достигнута полная ремиссия, которая сохраняется, по данным контрольных обследований, по настоящее время.

В марте 2023 г. пациента стали беспокоить боли в правых отделах живота. Проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль в слепой кишке с регионарной лимфаденопатией (утолщение стенок слепой кишки до 22 мм на протяжении 70 мм, лимфатические узлы увеличены до 10 мм). По данным гистологического исследования биоптата опухоли диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки.

12 апреля 2023 г. выполнена лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия. Интраоперационно выявлена малоподвижная опухоль, вовлекающая в процесс терминальный отдел подвздошной кишки и прорастающая в париетальную брюшину боковой стенки живота. При ревизии печени в S2-сегменте определялось белесоватого цвета новообразование размерами 5 × 4 мм, подозрительное на метастаз. Выполнена атипичная резекция S2-сегмента печени в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании диагностирована аденокарцинома слепой кишки низкой степени злокачественности (умеренно дифференцированная) с прорастанием серозной оболочки и подрастанием к стенке подвздошной кишки, врастанием в параколическую и паранефральную клетчатку, почкованием низкой степени, без лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии, с метастазами в 3 из 27 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлов (апикальный лимфатический узел не поражен), метастазом колоректальной аденокарциномы в печени pT3a pN1b pM1a, IV стадия (согласно 8-му изданию Международной TNM-классификации злокачественных опухолей рака ободочной и прямой кишки).

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, по данным которой определялись многочисленные очаговые изменения обеих долей печени вторичного генеза.

Молекулярно-генетическое исследование от мая 2023 г.: активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS,

BRAF не выявлено (дикий тип), признаки микросателлитной нестабильности отсутствуют (MSS).

Проведен онкологический консилиум: рекомендовано назначение 1-й линии химиотерапии по схеме FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м² в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Терапия проводилась с использованием МОЭП.

С мая по июль 2023 г. больной получил 5 курсов 1-й линии терапии по схеме FOLFOX + цетуксимаб. При контрольном обследовании в июле 2023 г. по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости отмечена полная регрессия очагов в печени (ранее в обеих долях печени не менее 17–20 очагов ограничения диффузии размерами 5–10 мм). В зоне сканирования в правом легком плоский участок треугольной формы: субплевральный очаг — 9 мм.

В связи с появлением солитарного очага в S4 правого легкого на фоне полной регрессии множественных метастазов в печени, вероятностью метастатического поражения в августе 2023 г. выполнена торакоскопическая резекция верхней доли правого легкого. С учетом данных гистологического исследования об отсутствии опухолевого роста в легком, а также положительной динамики в виде полной регрессии очагов в печени было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме: FOLFOX + цетуксимаб.

С августа по сентябрь 2023 г. проведены 6–8-й курсы. В октябре 2023 г. выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, по данным которой зарегистрирована полная регрессия метастазов в печени. В связи с этим рекомендована поддерживающая терапия по схеме DeGramont + цетуксимаб (кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки), цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных клинических наблюдениях 46-часовые инфузии фторурацила проводили с использованием МОЭП.

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы чаще всего устанавливают в инфузионные порт-системы или центральные венозные катетеры, обеспечивающие комфортный и безопасный венозный доступ. При внутривенном введении химиопрепаратов групп везикантов и ирритантов могут развиваться такие осложнения, как флебит и экстравазация, что приводит к обширным некрозам кожи и подкожной клетчатки [12]. МОЭП обеспечивают комфортное проведение длительной инфузионной терапии, сохраняя при этом мобильность пациента, их применяют для проведения химиотерапии и введения анальгетиков

в стационарных и амбулаторных условиях, в отдельных случаях — на дому. Преимуществами МОЭП являются их малый вес, небольшие размеры, простота использования, независимость от внешнего источника питания, должные непрерывность и цикличность введения препаратов [13]. С учетом массового использования в масштабах даже одного лечебного учреждения применяемые устройства должны быть надежными, обеспечивающими постоянную установленную скорость введения, требующими минимума наблюдения и ухода со стороны медицинского персонала. К недостаткам МОЭП относят невозможность изменения скорости инфузии и мониторинга потребности пациентов в обезболивании при проведении длительной анальгезии. Однако, несмотря на вышеуказанные недостатки МОЭП, их преимущества преобладают и делают их незаменимыми устройствами в клинической практике.

Важно отметить, что для дальнейшего улучшения качества медицинской помощи в нашей стране необходим доступ к многократным помпам, поскольку они позволяют осуществлять мониторинг потребности

онкологических больных в анальгезии, что делает возможным проведение адекватной обезболивающей терапии, а также коррекции скорости инфузии с ретроспективной оценкой данного показателя при необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность использования МОЭП при лекарственном лечении пациентов с ПМЗО. Оптимальное проведение противоопухолевой терапии является важным фактором в увеличении продолжительности жизни пациентов с ПМЗО. МОЭП обеспечивают непрерывность и цикличность получения противоопухолевой терапии в клинической практике пациентами с солидными злокачественными опухолями и злокачественными заболеваниями кроветворной ткани, при этом пациенты остаются мобильными. Таким образом, лекарственное лечение с использованием инфузионных помп позволяет сохранять привычный образ жизни пациентов, что способствует улучшению качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
2. Coyte A., Morrison D.S., McLoone P. Second primary cancer risk — the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014;14:272. DOI: 10.1186/1471-2407-14-272
3. Cianfriglia F., Di Gregorio D.A., Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 1999;35(2):157–63. DOI: 10.1016/s1368-8375(98)00105-5
4. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd edn., 1st revision. Ed. by A. Fritz, C. Percy, A. Jack et al. WHO, 2013. 252 p.
5. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Workshop proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Ed. by H.L. Howe. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, 2003. 40 p.
6. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневы В.А. Первично-множественные злокачественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация* 2015;(6):93–102. Доступно по: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/download/167/168>
7. Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Primary multiple malignant tumors (literature review). *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2015;(6):93–102. Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/download/167/168>
8. Агабекян Г.О., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы). *Современная онкология* 2014;16(2):82–6. Agabekyan G.O., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2014;16(2):82–6. (In Russ.).
9. ICU Medical large volume infusion pump. Available at: <https://www.icumed.com/products/infusion-therapy/infusion-pumps-and-software/plum-large-volume-pumps/plum-360/>.
10. Baxter Healthcare Corporation. Operator's Manual SIGMA Spectrum Infusion Pump with Master Drug Library 35700BAX2 Pump Operating Software Version 8.00 for use with Master Drug Library Version 8 ii Manual 41018v0800 SIGMA Spectrum Infusion System Revision M Operator's Manual iii SIGMA Sp. Available at: www.sigmamaps.com (2018, 21.12.2020).
11. Chen H., Pan T., He Y. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: novel precision therapies and future directions. *Front Oncol* 2021;11:654854. DOI: 10.3389/fonc.2021.654854
12. Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Груздев В.Е. и др. Безопасное проведение лекарственной терапии в реальной клинической практике: опыт применения микроинфузионных одноразовых механических систем в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и солидными опухолями. *MD-Onco* 2022;2(2):51–62. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62
13. Ryabukhina Yu.E., Zeinalova P.A., Gruzdev V.E. et al. Safe drug therapy in clinical practice: experience of using microinfusion single-use mechanical systems in treatment of patients with malignant diseases of hematopoietic tissue and solid tumors. *MD-Onco* 2022; 2(2):51–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62
14. Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В. Центральный венозный доступ. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):280–91. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-280-291
15. Isyagulova A.Z., Shin A.R., Petkau V.V. Central venous access. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors* 2023;13(3s2):280–91. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-280-291
16. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408

Вклад авторов

Д.А. Чекини, Н.М. Кутаков, Т.А. Сенькина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание и утверждение текста статьи. Все авторы внесли равный вклад.
Authors' contribution

D.A. Chekini, N.M. Kutakov, T.A. Senkina, P.A. Zeynalova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. Patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84>

НОВЫЙ ПЕПТИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК, АГОНИСТ μ 1-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТАФАЛГИН, В МУЛЬТИМОДАЛЬНОМ ОБЕЗБОЛИВАНИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

В.Е. Груздев¹, М.А. Анисимов¹, Ю.Е. Рябухина¹, А.В. Осолков¹, П.А. Зейналова^{1,2}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Вадим Евгеньевич Груздев vadimgru@yandex.ru

Терапия хронического болевого синдрома и адекватное периоперационное обезболивание в рамках лечения злокачественных образований являются актуальными задачами на современном этапе развития клинической медицины. Сейчас для этого эффективно применяется мультимодальное обезболивание. С этой целью используют лекарственные агенты различных фармакологических групп, назначаемые в зависимости от интенсивности боли, определяемой по цифровой рейтинговой шкале. Развивающиеся нежелательные явления, а также невозможность использования в ряде случаев пероральных или трансдермальных лекарственных форм ограничивают применение опиоидных анальгетиков. Выявленные в процессе доклинических исследований высокая биодоступность и быстрая абсорбция агониста μ 1-опиоидных рецепторов тафалгина, относительно благоприятный профиль его безопасности обусловили применение данного лекарственного средства в онкологической клинике.

Представлен опыт использования тафалгина при лечении болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями, наблюдаемых в Клиническом госпитале «Лапино» с 2022 г. по настоящее время. Дана оценка эффективности и определена ниша использования анальгетика в мультимодальном обезболивании.

Ключевые слова: тафалгин, μ 1-опиоидные рецепторы, анальгетический эффект, мультимодальное обезболивание, хронический болевой синдром, злокачественные новообразования

Для цитирования: Груздев В.Е., Анисимов М.А., Рябухина Ю.Е. и др. Новый пептидный анальгетик, агонист μ 1-опиоидных рецепторов тафалгин, в мультимодальном обезболивании. Первые результаты применения в многопрофильном стационаре. MD-Onco 2024;4(1):78–84. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84>

NEW PEPTIDE ANALGESIC, μ 1-OPIOID RECEPTOR AGONIST TAFALGIN, IN MULTIMODAL PAIN MANAGEMENT. FIRST RESULTS OF USING IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

V.E. Gruzdev¹, M.A. Anisimov¹, Yu.E. Ryabukhina¹, A.V. Oskolkov¹, P.A. Zeynalova^{1,2}

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Vadim Evgenyevich Gruzdev vadimgru@yandex.ru

Therapy of chronic pain syndrome and adequate perioperative pain management during treatment of malignant neoplasms are important problems at the current stage of clinical medicine development. Currently, multimodal pain management is effectively applied through drugs of various pharmacological groups prescribed depending on pain intensity in accordance with a digital rating scale. Associated adverse events as well as impossibility of using peroral or transdermal forms in some cases, limit the use of opioid analgesics. High bioavailability and fast absorption of μ 1-opioid receptor agonist tafalgin shown during preclinical studies, relatively favorable safety profile allowed to use this drug in oncological clinic.

An experience of using tafalgin in treatment of pain syndrome in patients with malignant tumors at the “Lapino” clinical hospital since 2022 is presented. The effectiveness of the drug is evaluated, and its niche in multimodal pain management is determined.

Keywords: tafalgin, μ 1-opioid receptors, analgesic affect, multimodal pain management, chronic pain syndrome, malignant neoplasms

For citation: Gruzdev V.E., Anisimov M.A., Ryabukhina Yu.E. et al. New peptide analgesic, $\mu 1$ -opioid receptor agonist tafalgin, in multi-modal pain management. First results of using in a multidisciplinary hospital. MD-Onco 2024;4(1):78–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84>

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика болевого синдрома — одна из самых давних медицинских проблем, которая, несмотря на многообразие применяемых в настоящее время методик и разработанных лекарственных препаратов, остается актуальной мультидисциплинарной задачей и требует постоянной систематизации и выработки оптимального алгоритма. Решением проблемы терапии острых и хронических болевых синдромов (ХБС) при развитии злокачественного опухолевого процесса занимаются анестезиологи-реаниматологи и онкологи.

В Клиническом госпитале «Лапино» пристальное внимание уделено внедрению принципов мультимодального обезбоживания в периоперационном периоде и разработке алгоритмов терапии ХБС у пациентов, получающих комбинированное, а также паллиативное лечение [1]. Целью такого подхода является улучшение качества жизни больных с различными стадиями опухолевого процесса независимо от эффективности проводимого специфического лечения.

Современные подходы к анестезии и интервенционные методики интраоперационного контроля боли (в том числе с использованием ультразвуковой навигации) в последние десятилетия широко внедряются в клиническую практику. Вместе с тем продолжается разработка новых лекарственных препаратов, обладающих прямым антиноцицептивным эффектом (как у «классических» опиоидов) наряду с благоприятным профилем безопасности. Поскольку опиоидные анальгетики (морфин, фентанил, промедол, оксикодон), активируя $\mu 1$ - и $\mu 2$ -рецепторы, могут вызывать такие серьезные нежелательные явления, как лекарственная зависимость, угнетение дыхательной функции, когнитивные нарушения и др., внедрение в клиническую практику обезбоживающих средств, лишенных таких побочных эффектов, ограничивающих использование, является обоснованным.

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) — высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов, который практически не связывается с другими опиоидными рецепторами. Согласно результатам проведенных доклинических исследований, определены высокая биодоступность этого препарата, быстрая абсорбция, биотрансформация и отсутствие кумуляции, что делает профиль безопасности тафалгина в целом благоприятным.

Механизм действия тафалгина обусловлен ингибирующим влиянием G-белкового комплекса, обра-

зующегося за счет связывания действующего вещества с $\mu 1$ -рецепторами, на высвобождение клеткой нейротрансмиттеров, вследствие чего снижается прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Препарат активирует антиноцицептивную систему, нарушается межнейронная передача болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы. Воздействуя на высшие отделы головного мозга, тафалгин изменяет интенсивность восприятия боли. Также данный препарат сходным с наркотическим анальгетиками и амидными анестетиками (лидокаином) образом блокирует Na-каналы в центральной нервной системе, вызывая прерывание проведения болевых импульсов [2–9].

В данной статье представлен анализ эффективности и безопасности лекарственного препарата тафалгин при лечении болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями, которые наблюдаются в Клиническом госпитале «Лапино» с 2022 г. по настоящее время. Определена ниша практического использования, а также обозначены перспективы дальнейших исследований.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Обеспечение эффективного обезбоживания является важным компонентом мультидисциплинарной работы врача анестезиолога-реаниматолога [10]. При проведении высокотравматичных оперативных вмешательств в интраоперационном периоде с анальгетической целью используют сочетанную анестезию с применением продолженной эпидуральной блокады, в других случаях — мультимодальную анестезию с широким применением различного вида миофасциальных и регионарных блокад с ультразвуковой навигацией.

При наличии у пациентов ХБС стандартные подходы к обезболиванию отсутствуют. Решению этого вопроса посвящены многие практические руководства и клинические рекомендации [11–17], однако разработка оптимального алгоритма применения анальгетиков, адъювантов и их комбинаций остается актуальной задачей. Мало внимания уделено программам терапии прорывной боли у пациентов с имеющейся толерантностью к опиоидам.

Мультимодальный принцип назначения обезбоживающих препаратов лежит в основе современной методики, предполагающей применение комбинации из нескольких агентов различных фармакологических групп. Такая тактика позволяет добиться оптимального обезбоживания за счет рецепторного синергизма и действия лекарственных агентов на все компоненты

боли (трандукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию). При этом резко уменьшаются побочные эффекты каждого из назначаемых препаратов за счет снижения общих дозировок.

В настоящее время Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) предлагается так называемый интегративный подход к лечению болевых синдромов, под которым подразумевается «...тщательно спланированная интеграция нескольких научно обоснованных методов лечения, предлагаемых человеку, страдающему от боли, которая должна быть индивидуализированной («лично-ориентированной»), управляемой механизмами и согласованной во времени». Эта позиция поддерживается и другими профессиональными сообществами по лечению боли и полностью согласуется со стратегией терапии интенсивной онкологической боли и ХБС, принятой в нашей клинике. Поэтому мы формулируем предварительный план действий, оговаривая его с лечащим врачом и пациентом, и определяем цели на каждом из этапов (см. рисунок).

Когда в нашу клинику поступает пациент с интенсивной онкологической болью, его, как правило, госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии для купирования болевого синдрома, выяснения его причин, степени полиорганной дисфункции и коррекции грубых витальных нарушений. Этот этап мы называем **интенсивным** и его целью считаем уменьшение боли до минимума или нуля (по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ)), используя весь допустимый для пациента арсенал лекарственных

средств. При этом исключаем препараты, которые противопоказаны при наличии органной дисфункции у конкретного пациента. Мы используем максимальное количество доступных адъювантов: габапентин, дулоксетин, лидокаин, кетамин, нефопам, ондансетрон, дротаверин, магнезию, дексметомидин, кветиапин.

Применяются все возможные способы введения лекарственных средств, включая внутривенный. Одновременно назначается «базовая пероральная терапия» (сочетанный прием цеlexоксига, габапентина и дулоксетина), с элементами которой пациент будет выписан на амбулаторный этап.

На данном этапе многие пациенты с интенсивным болевым синдромом, в том числе ХБС, не в состоянии принимать пероральные препараты, и мы начинаем внутривенное введение парацетамола в сочетании с одним из нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). При наличии возможности к терапии добавляются габапентин и дулоксетин.

Если интенсивность болевого синдрома остается высокой (5 и более баллов по ЦРШ), мы выполняем **внутривенную инфузию** смеси адъювантов с помощью эластомерных помп с регулируемой скоростью и возможностью болюсного введения. Опыт нашей клиники подтвердил эффективность подобного подхода [1]. Состав обезболивающей помпы может различаться в зависимости от предшествующей терапии, получаемой пациентом на догоспитальном этапе, и известных противопоказаний к отдельным препаратам, обусловленных органной дисфункцией у онкологического пациента.

Этапы / Stages	Цели / Goals
Интенсивная терапия 24 ч / Intensive therapy 24 h	1. Уменьшение боли до 3 и менее баллов / Decrease pain to 3 points and less 2. Уточнение дозы опиоидов / Specify opioid dose
Подготовка к интервенции / Preparation for intervention	1. Снижение дозы опиоида / Decrease opioid dose 2. Коррекция грубых метаболических нарушений / Correction of severe metabolic disorders
Интервенция / Intervention	1. Ликвидация основного источника боли / Eradication of the main source of pain 2. Не усугубить боль / Not to worsen the pain
Ранний послеоперационный период / Early postoperative period	1. Постепенный отказ от опиоидов / Gradual opioid cessation 2. Профилактика абстиненции / Abstinence prophylaxis 3. Контроль осложнений / Control of complications
Поздний послеоперационный период / Late postoperative period	1. Полный отказ от опиоидов / Full opioid cessation 2. Переход на пероральные формы / Transition to peroral forms 3. Сокращение количества препаратов / Decreased number of medications

Схема лечения хронического болевого синдрома
Treatment scheme for chronic pain syndrome

Часто наш пациент уже получает опиоиды или их сочетание с прогрессирующим уменьшением эффективности и нарастанием болевого синдрома. Это опиоидтолерантный пациент. Опиоидтолерантным называют пациента, получающего как минимум 60 мг/сут морфина перорально или эквивалентную дозу другого опиоида перорально, 25 мкг/ч фентанила трансдермально на протяжении 1 нед и более [11]. Также мы сталкиваемся с феноменом опиоидиндуцированной гипералгезии, когда наращивание дозировки сильного опиоида усиливает болевой синдром и изменяет его, приводя к диффузному распространению боли из-за снижения порогов активации ноцицепторов. Если пациент уже получает опиоиды с нарастающей толерантностью, то мы проводим так называемую «ротацию опиоида», заменяя применявшиеся ранее и вводя в состав внутривенного обезболивания фентанил. Исключением могут быть пациенты с терапевтической трансдермальной системой (ТТС) «фентанил», которую можно оставить, только отменив прочие опиоиды, применяемые пациентом. В этом случае внутривенная анальгезия проводится смесью адъювантов в составе лидокаина, кетамина, нефопома и ондансетрона. У опиоидтолерантных пациентов и пациентов с предполагаемой опиоидиндуцированной гипералгезией второй целью на данном этапе является четкое понимание потребности в опиоидах. Для этого мы переводим их на постоянную инфузию фентанила с контролем суммарной дозы.

При недостаточной эффективности *первичной терапии интенсивной боли* (снижение до 4 и менее баллов) после назначения «базовой терапии» (НПВС + парацетамол + габапентин + дулоксетин) у пациентов, ранее постоянно не получавших опиоиды, как *средство спасения* до развития эффекта базовой схемы может быть применен препарат тафалгин. Это особенно актуально для пациентов с печеночно-почечной недостаточностью, при наличии которой необходимо исключать из схемы противоболевой терапии НПВС и парацетамол. Выгодным свойством тафалгина, по нашим наблюдениям, является продолжительность эффекта до 12–20 ч. Используя интенсивный мультимодальный подход к терапии, мы всегда достигаем положительного результата в течение первых часов или суток.

Однако достижение обезболивания в покое не исключает эпизодов прорыва боли, которые могут быть не менее интенсивными, чем болевой синдром, наблюдаемый у пациента исходно. Более того, прорыв боли обычно внезапен, развивается в течение нескольких минут. Важно заранее определить тактику и состав препаратов, которые будут использованы. Российские и международные рекомендации предписывают использование быстродействующих, желательно трансбуккальных форм сильных опиоидов (морфин,

просидол и т. д.), наращивание дозировки и назначение адъювантов [13, 17]. В нашей клинике для терапии прорывной боли применяется внутривенное введение фентанила (в присутствии анестезиолога), как правило с помощью помпы, в состав которой входят вышеперечисленные адъюванты, в комбинации с внутривенным введением парацетамола [1].

Если пациент не получает опиоидов, а только «базовую терапию» (НПВС + парацетамол + габапентин + антидепрессант), то хорошей альтернативой является препарат тафалгин. Подобная тактика может позволить избежать перехода на «классические» опиоиды или отсрочить их назначение.

После значимого уменьшения болевого синдрома, достигаемого благодаря мультимодальному подходу, мы, используя этот «светлый промежуток» для быстрой коррекции выявленных грубых метаболических нарушений, **планируем** ту или иную **интервенцию**, которой в нашей практике является либо хирургическое вмешательство (в том числе паллиативное), либо химиолучевая терапия. У опиоидтолерантных пациентов и пациентов с предполагаемой опиоидиндуцированной гипералгезией на данном этапе второй целью является постепенное снижение дозы опиоидов (фентанила) за счет применения адъювантов без потери качества обезболивания, что необходимо для возврата чувствительности пациента к опиоидам в краткосрочной перспективе и отказа от опиоидов в дальнейшем — в конце стационарного этапа. Эта цель озвучивается пациенту как приоритетная на данном этапе. Если снижение дозы фентанила происходит быстро, терапия дополняется профилактикой абстинентного синдрома. Для этого мы используем атипичный нейролептик кветиапин, седативный препарат дексмедетомидин. Если абстинентный синдром развивается, объясняем пациенту суть происходящего, как правило приостанавливая сокращение дозы фентанила.

Третий этап — собственно **интервенция** — как правило, требует общей анестезии, в том числе сочетанной, с целью ликвидации основного источника боли и уменьшения интенсивности болевого синдрома (во всем его многообразии). У опиоидтолерантных пациентов и пациентов с предполагаемой опиоидиндуцированной гипералгезией на периоперационном этапе доза фентанила не сокращается. Если до этого использовалась ТТС, то предпочтителен перевод на постоянную внутривенную инфузию фентанила. Активно применяются нейроаксиальные и миофасциальные блокады, возможен интраоперационный нейролизис нервных сплетений. На этом этапе важно информировать пациента об устранении основного источника боли, о неизбежном воспалении, которое может поддерживать боль, и его постепенном стихании во времени, что создает основу для последовательного отказа от анальгетиков в будущем.

Четвертый этап — **ранний послеоперационный**, целями которого являются отказ от опиоидов, профилактика абстинентного синдрома и контроль осложнений. Если потребность в опиоидах сохраняется, то осуществляется попытка перехода на пероральные агонисты/антагонисты или ТТС в минимальной дозе. На данном этапе препарат тафалгин также может быть применен как «мост» от инвазивных форм к пероральным и как альтернатива классическим опиоидам.

Пятый этап — **поздний послеоперационный**, его целями являются отказ от внутривенных введений, переход на пероральную «базовую терапию» и сокращение необходимого количества препаратов. Если потребность в опиоидах сохраняется, мы пытаемся перейти на пероральные агонисты/антагонисты или ТТС в минимальной дозе.

На каждом из этапов оцениваются интенсивность, характер боли, варианты терапии прорывов боли, настроение (депрессия), поведение, сон, питание, отправление элементарных физиологических потребностей.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С декабря 2022 г. по февраль 2024 г. в нашей клинике препарат тафалгин был использован 205 раз у 55 пациентов.

В структуре болевого синдрома, при котором использовали тафалгин, преобладала послеоперационная боль у пациентов онкологического профиля после вмешательств на грудной и брюшной полостях (на 4–7-е сутки после прекращения грудной эпидуральной анальгезии), при прорыве боли. Доля таких пациентов составила 36,4 % ($n = 20$).

В 27,3 % случаев ($n = 15$) препарат применяли при ХБС. У 11 из 15 больных имелось распространенное онкологическое заболевание.

У 23,6 % больных ($n = 13$) наблюдался диссеминированный онкологический процесс с не поддающейся первоначальной терапии интенсивной болью в 1-е и 2-е сутки от поступления в клинику, когда комплексная противоболевая терапия не приносила уменьшения боли до приемлемого уровня.

Во всех случаях препарат использовали при интенсивном болевом синдроме — 5 и более баллов по ЦРШ.

Наибольший расход (в среднем 4 ампулы на пациента в течение 1 госпитализации) имел место при лечении ХБС. В терапии острой боли у неоперированных онкобольных в среднем использовалось 3 ампулы. Для купирования послеоперационной боли требовалось не более 2 ампул препарата по 4 мг.

Во всех случаях применения препарата отмечено значимое уменьшение болевого синдрома (на 4–5 баллов по ЦРШ), а у 60 % больных — его полное купирование на срок от 6 до 14 ч.

Среди побочных эффектов, наблюдаемых нами в 11 % случаев, в первые 30 мин после введения были

отмечены дисфория и чувство онемения конечностей, которые в дальнейшем самостоятельно купировались. Однократный эпизод возникновения зрительных галлюцинаций, которые не носили пугающего характера, разрешился самостоятельно, но потребовал прекращения введения препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизация и внедрение в клиническую практику преимущественного алгоритма мультимодального обезболивания при онкохирургических и высокотравматичных вмешательствах помогают полноценно купировать как периоперационный болевой синдром, так и ХБС у любой категории пациентов.

Ведущим аспектом в решении данной задачи является разработка шаблонов антиноцицептивного подхода к обезболиванию пациентов с учетом этиопатогенетического фактора возникновения болевого синдрома.

Результаты применения инновационного препарата тафалгин в клинической практике демонстрируют его эффективность как у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, так и поступивших с продолжительным ХБС.

Несмотря на то что в настоящее время тафалгин не является «золотой пулей» в лечении боли, ниша его применения определена, вследствие чего добавление этого анальгетика к шаблонам обезболивания может обеспечить более эффективный и безопасный анальгетический эффект, улучшить качество жизни пациентов.

Использование тафалгина при ХБС у поступившего в клинику пациента оправданно и позволяет провести полноценное обследование с последующим началом обезболивающей терапии согласно принятой схеме. Это достигается во многом благодаря удобству применения (подкожный путь введения) и продолжительному эффекту действия.

Могут возникнуть ситуации, когда при переходе пациента с одного этапа лечения на другой был удален эпидуральный катетер без превентивного обезболивания или пациент не получил пероральный анальгетик. В этих случаях использование тафалгина оправданно.

Вероятно, **наибольшую пользу** препарат может принести **при прорывной боли** у больных, не получающих опиоиды, которым уже начали стандартную терапию болевого синдрома (НПВС + парацетамол + адьюванты), а также **при терапии интенсивной боли** на этапе подбора противоболевой терапии, после применения стандартных мультимодальных подходов.

Еще один момент, который необходимо отметить, — **ротация опиоида** в схеме лечения опиатной толерантности и зависимости. В этом случае избирательность агонизма к опиатным рецепторам — несомненное достоинство тафалгина.

Для нас остается открытым вопрос о целесообразности сочетанного применения препарата тафалгин с классическими опиоидами. Будет ли такое сочетание рациональным? Не возникнет ли усиления частоты побочных эффектов в результате конкуренции за $\mu 1$ -рецепторы или извращения клинического ответа? Поэтому, оценив эффект замены опиатов стандартной линии на тафалгин, в настоящее время мы можем рекомендовать такую замену в процессе терапии болевого синдрома.

Поскольку все схемы лечения боли в нашей клинике основаны на мультимодальном интегративном подходе с использованием адъювантов, это не позволило оценить эффективность применения тафалгина в монотерапии болевого синдрома. Вместе с тем было отмечено отсутствие серьезных нежелательных явлений, а наблюдаемые нами побочные эффекты полностью соответствовали выявленным в ранее проведенных клинических исследованиях, купировались самостоятельно и не требовали проведения интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Груздев В.Е., Анисимов М.А. Мультимодальный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники). MD-Onco 2022;2(1):33–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38
Gruzdev V.E., Anisimov M.A. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). MD-Onco 2022;2(1):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38
2. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
3. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138
4. Карелов А.Е., Косоруков В.С., Краевская Ю.Н. и др. Эффективность нового пептидного анальгетика тафалгина в лечении послеоперационной боли. Анестезиология и реаниматология 2023;6:75–83. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175
Karelov A.E., Kosorukov V.S., Kraevskaya Yu.N. et al. Effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgin in the treatment of postoperative pain. Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology 2023;6:75–83. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175
5. Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С. и др. Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):43–50. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50
Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Alekseeva G.S. et al. Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tafalgin. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(3):43–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50
6. Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного $\mu 1$ -опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. Современная онкология 2022;24(3):314–9. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
Abuzarova G.R., Sarmanayeva R.R., Alekseeva G.S., Brazhnicova Y.V. A clinical case of the use of a new selective $\mu 1$ -opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2022;24(3):314–9. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
7. Константинова М.М., Палтуев Р.М. Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):90–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98
Konstantinova M.M., Paltuev R.M. Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(1):90–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98
8. Огнерубов Н.А. Терапия хронической боли у онкологических пациентов: клиническая практика применения препарата Тафалгин. Современная онкология 2023;25(1):128–32. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202194
Ognerubov A.N. Therapy of chronic pain in cancer patients: Tafalgin use experience. Case report. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2023;25(1):128–32. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202194

Выводы

- Тафалгин – эффективное средство в комплексной терапии интенсивной боли с управляемым профилем безопасности.
- Перспективность применения тафалгина в качестве средства для лечения прорывной боли в составе схем обезболивания, принятых в клинике, не вызывает сомнения.
- Применение тафалгина как средства «спасения» при инициации антиноцицептивной терапии развившегося интенсивного болевого синдрома позволяет быстро и комфортно ввести пациента в рамки противоболевого протокола.
- «Ротация опиоида» в схеме лечения опиатной зависимости – возможная ниша данного препарата.
- Требуется дальнейшие проспективные исследования в различных подгруппах пациентов для определения роли и места использования препарата тафалгин в терапии боли.

9. Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение агониста $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тафалгина в комплексной терапии хронического болевого синдрома при прогрессировании множественной миеломы. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(2):27–34. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34
- Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of $\mu 1$ -opioid receptor agonist tafalgina in integrative therapy of chronic pain syndrome in progressive multiple myeloma. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34
10. Миллер Р. Анестезия. 7-е изд. Том. 4. Пер. с англ. СПб.: Человек, 2015. С. 2978.
- Miller R. Anesthesia. 7th edn. V. 4. Transl. from Engl. Saint Petersburg: Chelovek, 2015. P. 2978. (In Russ.).
11. Клинические рекомендации. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Код по МКБ 10: R52.1/R52.2. 2022. Clinical recommendations. Chronic pain syndrome (CBS) in adult patients in need of palliative care. Code for ICD 10: R52.1/R52.2. 2022. (In Russ.).
12. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv166–iv91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152
13. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):182–203. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-203
- Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2):182–203. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-203
14. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
15. Mao J.J., Ismail N., Bao T. et al. Integrative medicine for pain management in oncology: Society for Integrative Oncology – ASCO guideline. J Clin Oncol 2022;40(34):3998–4024. DOI: 10.1200/JCO.22.01357
16. Paice J.A., Bohlke K., Barton D. et al. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2023;41(4):914–30. DOI: 10.1200/JCO.22.02198
17. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;(4):9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
- Ovechkin A.M., Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A. et al. Postoperative analgesia. Guidelines. Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = A.I. Saltanov Bulletin of Intensive Care 2019;(4):9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33

Вклад авторов

В.Е. Груздев: выполнение диагностических процедур, назначение терапии и наблюдение за пациентами, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи;
М.А. Анисимов, А.В. Осолков: выполнение диагностических процедур, назначение терапии и наблюдение за пациентами, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;
Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.E. Gruzdev: performing diagnostic procedures, prescribing therapy and monitoring patients, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article, article writing, final approval of the article;
M.A. Anisimov, A.V. Oskolkov: performing diagnostic procedures, prescribing therapy and monitoring patients, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article;
Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: analysis of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
А.В. Осолков / A.V. Oskolkov: <https://orcid.org/0000-0002-3550-9881>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.02.2024. **Принята к публикации:** 20.02.2024.

Article submitted: 09.02.2024. **Accepted for publication:** 20.02.2024.

