

**30-31** октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Диагностика и лечение Rh-негативных и позитивных миелолифферативных заболеваний», которая собрала ученых и практиков со всей Украины для обсуждения новых научных данных в этой области. Инициатором мероприятия выступили ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев) и Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины.

О JAK2-ингибиторах в лечении Rh-негативных хронических миелолифферативных неоплазий (МПН) рассказал главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко. Он отметил, что первичный миелофиброз (ПМФ) – наиболее неблагоприятное заболевание из группы Rh-негативных МПН. ПМФ сопровождается неэффективным гемопоэзом с развитием цитопении, спленомегалией, симптомами интоксикации, риском бластной трансформации и сосудистых осложнений (геморрагий, тромбозов). В связи с разнообразием проявлений заболевания важен индивидуализированный подход к пациенту с определением уровня риска. При низком риске возможно наблюдение, при повышении – переход на медикаментозное лечение и таргетную терапию (JAK2-ингибиторы), при дальнейшем возрастании риска необходимо проведение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток.

Существенным достижением в терапии ПМФ стало появление нового класса препаратов – JAK2-ингибиторов, представителем которого является руксолитиниб. Препарат очень эффективен в отношении уменьшения размера селезенки, проявлений конституциональных симптомов при ПМФ и миелофиброзе, развившемся из истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. По результатам исследования III фазы COMFORT I и II, уменьшение симптомов заболевания при лечении руксолитинибом ассоциируется с глубиной супрессии провоспалительных цитокинов в плазме. У пациентов уменьшается усталость, увеличивается физическая активность, нормализуется вес, происходит снижение уровней лейкоцитов и тромбоцитов; часть больных на длительное время приобретают статус трансфузионно независимых.

На фоне терапии происходит стабилизация количества бластов в костном мозге, регрессирует фиброз, уменьшается аллельная нагрузка JAK2 V617F. Лечение хорошо переносится, частота развития побочных эффектов, требовавших отмены препарата, совпала с таковой в группе плацебо.

Появление JAK-ингибиторов в арсенале гематологов является многообещающим, так как открывает новые перспективы в лечении миелофиброза и других миелолифферативных заболеваний. Лечение должно проводиться под наблюдением гематолога, поскольку требуется подбор и коррекция дозы в зависимости от клинического эффекта и переносимости терапии.

В докладе заведующей отделением гематологии ГУ «Институт патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины», доктора медицинских наук Звениславы Владимировны Масляк были рассмотрены современные алгоритмы диагностики хронических МПН, а также особенности терапии хронического миелолейкоза в условиях клональной эволюции. Она подчеркнула проблему недостаточного уровня и сложности выявления Rh-негативных хронических МПН в Украине. Современный алгоритм диагностики МПН включает общий анализ крови, биохимическое исследование, проведение биопсии и последующее гистологическое и цитологическое исследование костного мозга. Далее осуществляется цитогенетический анализ: кариотипирование клеток костного мозга и периферической крови, а также проведение молекулярно-генетического исследования: определение BCR-ABL-онкогена, соматических мутаций генов JAK2, рецептора тромбоцитина, калретикулина. Выступающая отметила, что расширенная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), касающаяся МПН, должна учитывать «драйверные» мутации JAK2V617F, MPLW515L/K/A, CALP вследствие установленной значимости для клинического течения и прогнозирования этих заболеваний.

## Новое в диагностике и лечении миелолифферативных заболеваний



Заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Сергеевна Дягиль посвятила выступление достижениям и перспективам в терапии хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ). Прорыв в лечении этого заболевания произошел с появлением таргетной терапии, в частности иматиниба. Данный препарат эффективно подавляет гибридную тирозинкиназу BCR-ABL, ген которой находится на филадельфийской хромосоме (Ph), образующейся вследствие мутации – реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. Иматиниб селективно ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, позитивных по Bcr-Abl, а также лейкозных клеток при Ph-положительной хронической миелоидной лейкемии и острой лимфобластной лейкемии. Несмотря на впечатляющие результаты терапии ингибиторами тирозинкиназы, 20% больных ХМЛ оказываются нечувствительными к иматинибу за счет развития первичной или вторичной резистентности. Ее причинами могут быть: мутации гена BCR-ABL, клональная эволюция с появлением устойчивых клеточных клонов, снижение концентрации препарата в большой клетке за счет развития в последней системы обратного транспорта, перерывы в лечении, необоснованное снижение дозы. При развитии резистентности пациенту назначается ингибитор тирозинкиназы II поколения – нилотиниб (Тасигна). Данный препарат может назначаться больным ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации. Исследования показали, что переход на нилотиниб больных в хронической фазе ХМЛ с резистентностью к лечению обеспечивает развитие 44% полных цитогенетических ремиссий и повышает выживаемость до 87%. Ирина Сергеевна подчеркнула, что для получения наилучшего ответа при ХМЛ ингибиторы тирозинкиназы должны быть назначены как можно раньше, следует проводить тщательный мониторинг

цитогенетического и молекулярно-генетического ответов в определенные сроки и при появлении резистентности осуществить своевременный переход на ингибиторы тирозинкиназы II и III поколений. Также важна своевременная коррекция побочных эффектов лечения.

При отсутствии эффекта от таргетной терапии альтернативой может быть аллогенная трансплантация костного мозга. Кроме того, исследуются экспериментальные режимы лечения: комбинации 5-азациитидин-децитабин, этопозид-карбоплатин, митоксантрон-троксацитабин. По результатам ряда исследований, частота достижения полных ремиссий при этих режимах менее 15%, а продолжительность ответа не превышает 12 мес. На этапе развития бластного криза общий прогноз больного остается плохим, медиана выживаемости составляет приблизительно 6 мес. Только у 10-20% больных на этом этапе удается перевести заболевание во вторичную хроническую фазу. В настоящее время нет оптимальных схем лечения бластного криза, ингибиторы тирозинкиназы улучшают ответ на терапию, но не позволяют достичь существенного увеличения продолжительности жизни. Поэтому все усилия должны быть направлены на предотвращение бластного криза за счет максимально раннего назначения ингибиторов тирозинкиназы, а для пациентов высокой степени риска важно своевременное проведение аллотрансплантации.

Кроме того, в рамках конференции прозвучали доклады, посвященные патоморфологическим аспектам диагностики МПН, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, терапии и профилактике тромботических осложнений при МПН, молекулярно-генетическим методам диагностики ХМЛ и др.

Мероприятие отличалось интерактивным форматом проведения, сопровождалось разбором конкретных клинических случаев, обсуждением особенностей определения прогноза конкретных пациентов и выбора лечения.

По завершении конференции наш корреспондент пообщался с ее организаторами с целью подвести итоги форума и обсудить актуальные вопросы, касающиеся заболеваний, которые обсуждались в рамках форума.



**С точки зрения главного внештатного гематолога МЗ Украины итоги проделанной работы и перспективы на будущее оценил Сергей Викторович Клименко.**

**Как Вы оцениваете работу конференции?**

– В этом году состоялась уже вторая конференция, посвященная диагностике и лечению Rh-негативных миелолифферативных заболеваний; в рамках проведенного мероприятия обсуждались также вопросы, касающиеся хронической миелоидной лейкемии.

Сегодня у наших специалистов существует большое желание проводить конференции, посвященные данной проблеме,

сделать их регулярными. Участники форума пришли к заключению о необходимости направить дальнейшие усилия украинского гематологического сообщества на решение проблемы острых лейкозиев. Таким образом, тематика следующей конференции будет расширена с включением обсуждения острых лейкозиев и определения мер, которые способствуют улучшению результатов их диагностики и лечения.

В целом проблема Rh-негативных МПН является достаточно сложной и обмен опытом в данной области необходим.

**На каком уровне сегодня находится диагностика МПН в Украине?**

– Диагностика хронических миелолифферативных заболеваний в Украине осуществляется на основании рекомендаций ВОЗ 2008 г с акцентом на результаты биопсии костного мозга. Наряду с традиционными критериями начали широко использоваться молекулярно-генетические методы исследования, включая определение мутационного статуса гена JAK2. Однако по-прежнему существует ряд нерешенных проблем. В частности, не во всех клиниках удается получить качественный диагностический материал,

не все патогистологические лаборатории могут в должной мере интерпретировать результаты гистологических исследований, поскольку часто не используют формализованные критерии оценки фиброза костного мозга. Среди актуальных проблем – недостаточный уровень выявления заболеваний этой группы, а также сложности их диагностики, которые проявляются в отклонении от мирового опыта соотношении вариантов Rh-негативных хронических МПН в Украине. Так, у нас в стране отмечается гипердиагностика миелофиброза, который часто путают с другими вариантами Rh-негативных МПН, и гиподиагностика эссенциальной тромбоцитемии. Это связано в первую очередь со сложностью интерпретации препаратов костного мозга, которые получают при трепанобиопсии. Однако сложности в интерпретации образцов наблюдаются не только в Украине, но и в других странах – это является всеобщей проблемой, сегодня проводятся активные работы по усовершенствованию критериев диагностики Rh-негативных МПН. Можно ожидать, что в будущем диагностическая система будет улучшена и, возможно, эта проблема станет менее острой.

Продолжение на стр. 4.

## Новое в диагностике и лечении миелолифолиферативных заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 3.

### Каковы современные тенденции в развитии украинской гематологической службы?

— Приятно отметить, что в гематологической службе Украины работает большое количество специалистов, энтузиастов своего дела, имеющих огромный опыт и широкие знания, поэтому у гематологической службы хорошие перспективы. Мощный толчок для развития в последние годы дало участие Украины в проведении международных клинических испытаний, что позволяет нашим специалистам быстро осваивать лечебные и диагностические технологии, которые используют во всем мире. В последние годы проводится очень активный обмен опытом с зарубежными коллегами.

В будущем гематологической службе Украины имело бы смысл развивать такой подход, как секторирование. Этот подход подразумевает, что каждая из клиник (не только в столице, но и в небольших городах) обеспечивая в целом высокий уровень гематологической помощи, параллельно более узко специализировалась бы на одном из направлений. Гематологическая наука является достаточно сложной, и существование подобных очагов экспертного мнения представляет огромную ценность. Хотелось бы, чтобы каждая из гематологических клиник Украины постепенно развивалась в направлении признания как экспертного центра по отдельным вопросам и далее могла бы помогать другим клиникам, консультируя сложные случаи, уточняя диагноз и корректируя лечение. В этом отношении мы рассчитываем на активность Ассоциации гематологов и трансфузиологов Украины, которая объединяет специалистов из разных учреждений и может способствовать развитию службы в целом.

Как показала прошедшая конференция, в лечении Ph-негативных и позитивных МПН в Украине есть перспективы для оптимизации на уровне традиционных лекарственных средств и пересмотра подходов к рутинной гематологической практике, как, например, использование более агрессивной тактики кровопусканий при истинной полицитемии, которая может значительно снизить частоту тромбозов у больных. Но наряду с традиционными методами и схемами лечения все большее значение приобретает появление новых технологий. К ним относится использование ингибитора JAK2-киназы (руксолитиниба), который показал свою эффективность у пациентов с первичным миелофиброзом либо миелофиброзом, развившимся после других МПН. Данный препарат активно исследуется при лечении различных МПН.

Кроме того, в рамках конференции обсуждалась проблема трансплантации костного мозга как радикального метода лечения Ph-негативных заболеваний, который следует более активно внедрять в нашей стране. Служба трансплантации Украины требует внимания и усилий для улучшения работы, поскольку количество проводимых трансплантаций явно недостаточно. Для взрослых проводятся в основном аутологичные пересадки костного мозга, аллогенные трансплантации единичны, и эта ситуация должна быть коренным образом изменена. Должен начать работать регистр доноров костного мозга, а трансплантационная активность лучше финансироваться государством.

### Расставьте акценты в подходах к терапии миелофиброза. Каковы современные возможности улучшения качества ведения таких больных, на что специалистам важно обращать внимание?

— Говоря о терапии миелофиброза, очень важными являются использование прогностических систем оценки риска для пациентов, объективизация оценки перспектив пациента при определении лечебной тактики. Это требует точной постановки диагноза на начальных этапах с последующей переоценкой риска в процессе наблюдения за пациентом и соответствующей адаптации терапии. Необходимость такого подхода связана с тем, что пациенты достаточно долго живут с этим заболеванием и со временем клиническая ситуация может существенно измениться.

Существенно повлиять на течение миелофиброза позволит внедрение руксолитиниба в клиническую практику. Появление данного препарата стало революционным в терапии миелофиброза, поскольку позволяет достичь регресса заболевания и значительного улучшения качества жизни пациентов. Преимущество руксолитиниба состоит в том, что он может влиять как на позитивных по JAK2 мутации пациентов, так и на негативных по данной мутации больных, и эффективен даже у пациентов, у которых не действует любое другое стандартное лечение. На фоне терапии можно наблюдать значительное уменьшение патологически увеличенной селезенки, нормализацию показателей периферической крови, а также существенное улучшение качества жизни. Так как пациенты с миелофиброзом являются

сложной категорией больных, которая по степени выраженности симптоматики приравнивается к категории лиц с метастатическим раком, улучшение качества жизни для них очень важно.

Основное, что требуется от врача при работе с данным заболеванием, — придерживаться жестких и рациональных критериев современной диагностики, использовать в клинической практике прогностические схемы оценки риска и, соответственно, планировать рациональную лечебную тактику.

### В преддверии наступающего нового года принято подводить итоги и говорить о планах на ближайшее будущее. Какие шаги для улучшения помощи пациентам с миелолифолиферативными заболеваниями уже были предприняты и какие запланированы на следующий год?

— На будущий год у нас есть достаточно четкие планы в отношении Ph-негативных МПН. Решением проблемной комиссии МЗ и НАМН Украины подано предложение в Государственный экспертный центр МЗ Украины о необходимости формирования рабочей группы по созданию Национального протокола по лечению первичного миелофиброза. В предлагаемый состав рабочей группы вошли ведущие специалисты институтов в структуре НАМН Украины и учреждений системы практического здравоохранения.

Кроме того, осуществляется работа по созданию регистра больных Ph-негативными МПН в Украине. Введение единого регистра позволит поднять качество статистической отчетности в отношении Ph-негативных хронических МПН до европейского и мирового уровня, сделает возможным мониторинг и оценку результатов лечения больных, облегчит принятие управленческих решений.

Данная патология рекомендована МЗ Украины к включению в список орфанных заболеваний, требующих особого внимания со стороны системы здравоохранения. Для лечения таких заболеваний планируется выделение отдельного финансирования.

Подводя итоги прошедшего года, важно отметить заинтересованность украинских гематологов в решении проблемы Ph-негативных МПН. Это заметно и по широкому представительству на прошедшей конференции специалистов из всех гематологических учреждений нашей страны. Отмечается все более широкое использование диагностических алгоритмов ВОЗ 2008 г. в повседневную деятельность украинских гематологов. Кроме того, активно осуществлялась научная деятельность: за прошедший год появилось значительное количество публикаций, касающихся проблемы Ph-негативных и позитивных МПН, в ведущих зарубежных и украинских журналах.



О современном состоянии терапии ХМЛ в Украине рассказала Ирина Сергеевна Дягиль.

### Как Вы оцениваете существующую ситуацию в Украине с оказанием помощи больным ХМЛ?

— Начиная с 2000 г. для лечения ХМЛ появились таргетные препараты, совершившие прорыв в терапии этого заболевания в частности и в мировой гематологии в целом. Они влияют только на патологически измененные клетки, замещая развившийся в ней генетический дефект и позволяя клетке функционировать нормально. В период, который предшествовал появлению таргетной терапии, таких больных лечили химиопрепаратами и их перспективы были печальны — продолжительность жизни составляла не более 5–7 лет. Заболевание имеет стадийность, на определенном этапе — хроническое течение, но при отсутствии адекватного лечения прогрессирует и на терминальной стадии протекает как острая лейкемия. После появления иматиниба (Гливек) впервые заговорили о том, что такое тяжелейшее заболевание, как ХМЛ, может быть излечено.

Начиная с 2000 г. в Украине применяется эта терапия, и сегодня под нашим наблюдением находятся пациенты, которые лечатся уже на протяжении 14 лет. Таким образом, продолжительность их жизни уже в 2 раза превысила максимально достижимую ранее, они продолжают свою профессиональную деятельность и хорошо себя чувствуют. Безусловно, таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы при ХМЛ имеет свою специфику, она требует очень тщательного мониторинга не только со стороны периферической крови, но и применения специфических цитогенетических, молекулярно-генетических методов исследования. Во всех странах тактика лечения ХМЛ в настоящее время состоит в наиболее раннем назначении таргетных препаратов с целью получения полного молекулярного ответа

в максимально короткие сроки (до 1 года). В этом случае пациент имеет хороший прогноз и, несмотря на постоянный прием препарата, ощущает себя практически здоровым.

Для повышения доступности к инновационному лечению с 2008 г. в Украине стартовала социальная программа «Право жить», в рамках которой МЗ Украины и компания-производитель заключили договор, согласно которому часть необходимых для пациентов с ХМЛ таргетных препаратов будет закупать государство, а остальную часть — в виде гуманитарной помощи предоставит компания-производитель. Эта программа продолжается достаточно успешно. В то же время, так как в связи с ситуацией в нашей стране государственное финансирование не может быть расширено, большую часть препаратов в рамках программы предоставляет компания-производитель, поэтому новые пациенты не могут быть обеспечены препаратом своевременно. Конечно, это большая проблема, особенно учитывая тот факт, что в Украине пациенты с ХМЛ выявляются в существенно более молодом возрасте, чем в других странах. Если в странах ЕС средний возраст таких больных составляет 60 лет и старше, то в Украине — 43–45 лет. Причины такого «омоложения» патологии неизвестны. Возможно, это связано с радиационной нагрузкой, хотя четких закономерностей найдено не было.

Сейчас из общего количества больных ХМЛ в нашей стране (насчитывается примерно 2,5 тыс.) получают инновационное лечение примерно 30%, и это является одной из самых насущных проблем в нашей области медицины.

### Где сегодня осуществляется первичная диагностика и мониторинг состояния пациентов с ХМЛ?

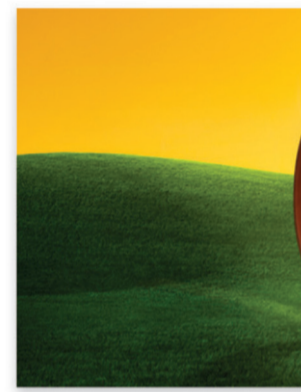
— На базе Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины работает лаборатория иммуногенетики, где проводятся как цитогенетические, так и молекулярно-генетические исследования, необходимые для диагностики и мониторинга больных ХМЛ. Сегодня мы принимаем пациентов со всей Украины. Второй центр, в котором наблюдаются такие больные, находится в г. Львове, в Институте патологии крови, где уже на полную мощность работает цитогенетическая лаборатория, готовится к запуску молекулярно-генетическая лаборатория, что позволит снизить нагрузку на наш центр. С целью улучшения качества диагностики и лечения ХМЛ мы активно контактируем с зарубежными коллегами, с Европейским лейкемическим обществом, стараемся регулярно проводить научно-практические конференции. Такого рода обмен опытом имеет большое значение, поскольку направлен на повышение и улучшение качества знаний врачей о диагностике и лечении хронических МПН — как Ph-негативных, так и позитивных, к которым относится ХМЛ. Приятно отметить, что практические гематологи на достаточно высоком уровне проинформированы о специфике ведения таких пациентов.

### Несколько лет назад активно обсуждалась возможность прекращения терапии иматинибом больных после достижения длительной молекулярной ремиссии. Изменилось ли отношение к этому вопросу сегодня?

— В настоящее время в Европе проводится подобное многоцентровое клиническое исследование, но Украина пока что не принимает в нем участия. В рамках исследования лечение иматинибом отменяли только у тех пациентов, которые имеют стабильную полную молекулярную ремиссию на протяжении не менее 3 лет. Несмотря на достижение полной ремиссии, при прекращении приема таргетного препарата пациент продолжает находиться под тщательным наблюдением и при появлении первых молекулярных признаков заболевания — возвращается к лечению. В настоящее время нет четких критериев, которые могли бы послужить рекомендациями для отмены терапии при ХМЛ. В целом отмена терапии пациентам с длительным молекулярным ответом является вполне реальной, изучение ее должно продолжаться, что позволит в будущем внести ясность в отношении данного вопроса. Однако в Украине пока что нет условий для проведения подобного исследования, и, учитывая недостаточный уровень обеспеченности пациентов таргетной терапией, такой подход вряд ли будет практиковаться в ближайшие годы. Кроме того, из полученных к настоящему времени научных данных можно сделать вывод о том, что у части пациентов с полной молекулярной ремиссией рано или поздно наступает рецидив ХМЛ, требующий продолжения лечения. Поэтому сегодня отмена иматиниба возможна только в рамках клинических исследований и при соблюдении тщательного молекулярно-генетического мониторинга за всеми пациентами.

Подготовила Катерина Котенко

АФИ  
Прерыв  
традиц



Информация для специалистов сферы неопределенному кругу лиц, запрещенно прогрессирующего гормон-рецептор-независимого ингибитора ароматазы — Лечение пациентов с почечно-клеточной астроцитомой (СЭА), связанной с туберкулезом. Повышенная чувствительность пневмонии, сепсис и отдельные случаи глюкозы, снижение уровня фосфатов, ананиламинотрансферазы и аспартатами лактатдегидрогеназы, нарушение уровня гипокальциемия, гиперлипидемия, гипоката трансплантата, тромбозомалия легочной лишей, эритема, кожная эксфолиация, он дисбаланс ЛГ / ФСГ, аменорея, повышение и UA/11439/01/03 от 29.07.2013. Отпускает Представительство «Новартис Фарма»

Ссылки: 1. Инструкция для медичного з...  
3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Thir...  
N Engl J Med. 2012;366:520-529.

NOVARTIS