

Дмитриева Елена Александровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ
ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никитин Евгений Александрович

Официальные оппоненты:

Салогуб Галина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, директор института гематологии и онкологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аль-Ради Любовь Саттаровна - кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинично-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, улица Саморы Машела, д.1, телефон (495) 287-65-70, доб. 2322

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н.В. Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в европейских странах составляет 4:100 тыс. в год и непосредственно связана с возрастом [Dores, 2007]. Так, у лиц старше 80 лет частота ХЛЛ составляет более 30:100 тыс. в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в США и европейских странах – 69 лет [Mato, 2016]. В России ХЛЛ выявляется реже, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года и соразмерна нижнему порогу средней продолжительности жизни россиян [Никитин, 2015].

Хронический лимфолейкоз в настоящее время неизлечим. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, причем каждый последующий рецидив наступает раньше и хуже поддается терапии. Благодаря применению комбинированной иммунохимиотерапии, включающей флударабин, бендамустин и моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб, обинутузумаб), медиана выживаемости пациентов с ХЛЛ превышает 10 лет [Fischer, 2016; Kutsch, 2017; Thompson, 2016; Никитин, 2015]. Тем не менее она колеблется в широких пределах – от 2 лет до продолжительности жизни, сопоставимой с общепопуляционной [Никитин, 2015]. Наихудший прогноз у больных с так называемым рефрактерным хроническим лимфолейкозом, определяемым по наличию мутаций или делеций *TP53* либо раннему рецидиву (в течение 24 месяцев) после иммунохимиотерапии [Malcikova, 2009; Pospisilova, 2012; Stilgenbauer, 2007, 2014; Zenz, 2010; Никитин, 2017]. У этих пациентов до последнего времени единственной альтернативой была трансплантация аллогенных кроветворных стволовых клеток [Thompson, 2017]. В реальности данную процедуру можно было предложить в единичных случаях.

Появление ингибиторов сигнального пути В-клеточного рецептора (ибрутиниб, иделалисиб, акалабрутиниб и ряд других препаратов) открывает новую страницу в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. Это означает не только расширение терапевтического выбора, но и, возможно, изменение всей тактики ведения больных ХЛЛ в ближайшем будущем. В клинических исследованиях ибрутиниба впервые показано увеличение продолжительности жизни у пациентов с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с историческим контролем, а затем и в рандомизированном сравнении с офатумумабом [Byrd, 2014, 2013, 2017; O'Brien, 2016; Ysebaert, 2017]. Использование ибрутиниба в первой линии у пожилых больных также привело к увеличению общей выживаемости [Burger, 2015; Coutre, 2019]. На момент начала этой работы ибрутиниб был зарегистрирован в Российской Федерации по трем показаниям: для лечения пациентов с ХЛЛ, получавших до этого по крайней мере одну линию терапии, в качестве первой линии у пациентов с делецией хромосомы 17p или мутации гена *TP53*, в качестве первой линии при наличии противопоказаний к химиотерапии.

Характер токсичности ибрутиниба и химиопрепаратов принципиально отличается. Традиционные осложнения химиотерапии – миелотоксичность, мукозиты и инфекции встречаются реже. Так, если режим FCR без либерального использования ростовых факторов вызывает нейтропению III–IV степени у 81% больных, а инфекции в 39% случаев, то во время лечения ибрутинибом в монорежиме в первой линии у пожилых пациентов эти осложнения возникают в 3% и 13% случаев, соответственно [Burger, 2015; Byrd, 2013; Eichhorst, 2016].

Степень разработанности проблемы

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких многоцентровых исследований применения ибрутиниба, а также ряд работ, анализирующих использование ибрутиниба в монорежиме в реальной клинической практике [Barr, 2017; Burger, 2015; Byrd, 2013; Iskierka-Jażdżewska, 2017; Winqvist, 2016; Ysebaert, 2017;]. В этих исследованиях хорошо доказана высокая эффективность ибрутиниба в группе пациентов с рефрактерным ХЛЛ и в группе больных с рецидивами ХЛЛ, а также охарактеризована токсичность ибрутиниба. Наряду с этим прогностические и предиктивные маркеры при терапии ибрутинибом, долгосрочные результаты, причины прекращения терапии изучены недостаточно.

Несмотря на хорошо описанную феноменологию, работы, анализирующие причины нежелательных лекарственных реакций (НЛР) ибрутиниба и способы их коррекции, до сих пор единичны. Не опубликованы международные или национальные рекомендации по коррекции осложнений терапии ибрутинибом у больных ХЛЛ, рекомендации по сочетанию ибрутиниба с антикоагулянтами и антиагрегантами, рекомендации по ведению и профилактике инфекций у больных ХЛЛ.

На фоне терапии ибрутинибом чаще всего наблюдаются респираторные инфекции (65%), затем инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовых путей (16%), а также кожные инфекции (13%) [Sun, 2015]. Частота инфекционных осложнений зависит от того, применяется ибрутиниб в первой линии или в рецидиве, как показано в исследованиях Resonate-2 и Resonate-1 [Byrd, 2014]. В исследовании Sun частота тяжелых инфекций в группе предлеченных пациентов была достоверно выше, чем в группе первичных больных [Sun, 2015], из чего можно сделать вывод, что основной причиной инфекций является ХЛЛ, а не прием ибрутиниба.

Неожиданной НЛР ибрутиниба оказалась кровоточивость. Частота кровоточивости во время приема ибрутиниба достигает 50%. Тяжелые геморрагические осложнения (геморрагический инсульт, желудочно-кишечные кровотечения) развиваются у 5% больных [Lipsky, 2015]. Особенно часто кровоточивость наблюдается при одновременном использовании с антикоагулянтами и антиагрегантами [Jones, 2017].

В рандомизированных исследованиях показано, что у пациентов, получающих терапию ибрутинибом, чаще возникают аритмические

осложнения по сравнению с пациентами, получающими альтернативное лечение [Mulligan, 2016; Salem, 2019].

Таким образом, данная работа будет способствовать оптимизации тактики ведения больных с рефрактерным ХЛЛ, получающих терапию ибрутинибом.

Цель исследования – улучшение выживаемости больных с рецидивами хронического лимфолейкоза за счет оптимизации применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона.

Задачи исследования

1. Проанализировать ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона в разные сроки приема препарата (частота ответа), сравнить общую и беспрогрессивную выживаемость с контрольной группой, пациентами получавшими иммунохимиотерапию, установить зависимость с исходными параметрами (цитогенетические и клинические маркеры) при рецидивах ХЛЛ
2. Провести анализ нежелательных лекарственных реакций ингибиторов тирозинкиназ в реальной клинической практике. Установить связь между относительной дозой интенсивностью и исходами.
3. Сравнить фармакокинетику ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с побочными эффектами терапии и без них.
4. Провести анализ бактериальных, вирусных и грибковых инфекций у пациентов с рецидивами ХЛЛ и выявить факторы, ассоциированные с ними.
5. Установить частоту и условия развития аритмических осложнений, проанализировать факторы, ассоциированные с их возникновением.
6. Проанализировать причины и выявить предикторы кровоточивости при терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Впервые показано превосходство ибрутиниба в сравнении со стандартной иммунохимиотерапией, назначаемой в качестве 3 линии терапии у больных с рецидивами ХЛЛ.

Впервые в мире исследована функциональная активность тромбоцитов у больных с ХЛЛ во время терапии ибрутинибом.

Впервые в мире проведено сравнение фармакокинетики ибрутиниба у больных с осложнениями и без них.

Впервые проведен комплексный анализ факторов, ассоциированных с развитием тяжелых инфекций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты клинического исследования показали, что лечение ибрутинибом значительно превосходит иммунохимиотерапию у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза, особенно у больных со статусом по шкале ECOG <2, без значительной предлеченности, без делеции 17p.

Результаты фармакокинетического исследования подтвердили связь пиковых концентраций с осложнениями на фоне приема ибрутиниба, однако

модификации его доз не продемонстрировали существенного влияния на прогрессию ХЛЛ в краткосрочной перспективе.

Исследование функции тромбоцитов подтвердило ее значительное снижение у пациентов с ХЛЛ до начала терапии. Ибрутиниб подавляет все сигнальные пути тромбоцитов. Примененный метод оценки агрегации тромбоцитов с коллагеном является наиболее чувствительным маркером, позволяющим предсказывать риск кровоточивости. Агрегация тромбоцитов с коллагеном должна использоваться в клинике для принятия решений, в особенности в экстренных ситуациях.

Доказанный риск развития инфекций у пациентов с нейтропенией и статусом по шкале ECOG >3 демонстрирует необходимость проведения антибактериальной профилактики. Пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе нуждаются в проведении альтернативной терапии.

Внедрение результатов диссертационной работы

Основные положения диссертационного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО и практической деятельности гематологической службы ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на вариабельность фармакокинетики ибрутиниба, у пациентов с НЛР пиковые концентрации и площадь под кривой выше, чем у пациентов без НЛР. Модификации доз ибрутиниба не оказывают существенного влияния на прогрессию ХЛЛ в краткосрочной перспективе.
2. Предикторами раннего рецидива на фоне терапии ибрутинибом являются делеция 17p, статус по шкале ECOG и предлеченность.
3. Агрегация тромбоцитов с коллагеном, как наиболее чувствительный маркер кровоточивости, должна использоваться в клинике для принятия решений, в особенности в экстренных ситуациях. При этом необходимо учитывать, что функции тромбоцитов значительно снижены у пациентов с ХЛЛ до начала терапии, а ибрутиниб подавляет все сигнальные пути тромбоцитов.
4. При выявлении НЛР ибрутиниба, таких как нейтропения и сердечно-сосудистые нарушения, требуется коррекция терапии ХЛЛ. Так, пациенты с нейтропенией и статусом по шкале ECOG >3 нуждаются в антибактериальной профилактике, а пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе – в проведении альтернативной терапии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении данной работы на всех этапах – выбора темы, формулирования цели и задач исследования, анализа литературы по изучаемой теме, определения дизайна, набора пациентов и их ведения на всех этапах исследования, формирования базы данных для дальнейшей статистической обработки полученных результатов, которая также была проведена автором самостоятельно. На основе

полученных и проанализированных результатов автором сформулированы сделаны выводы и рекомендации, а также сформулированы основные научные положения диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано всего 12 печатных работ, из которых одна статья в журнале, входящем в международные научные базы Web of Science и Scopus, восемь статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и одновременно индексируемых в международной научной базе Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови и областям исследования: пункты 2, 4 и 5.

Апробация диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде **23 устных докладов** на конференциях: гематологическая школа (25–26.08.2017, Ростов-на-Дону), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (15–16.09.2017, Калининград), гематологическая школа «Теория и практика современной терапии В-клеточных опухолей и множественной миеломы» (19–20.01.2018, Москва), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (14–15.09.2018, Уфа), XV Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (25–26.10.2018, Москва), XII научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения». Конференция четырех столиц (Москва, Минск, Астана, Ташкент) (15–16.11.2018, Москва), мастер-класс «Междисциплинарный взгляд на терапию отдельных онкогематологических заболеваний» (14–15.12.2018, Москва), интерактивный форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум» (13–14.09.2019, Москва), XVI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (24–25.10.2019, Москва), XIII научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения». Конференция четырех столиц (Москва, Минск, Нур-Султан, Ташкент) (21–22.11.2019, Москва), школа гематологов Москвы «Сопроводительная терапия при онкогематологических заболеваниях» (23.01.2020, Москва), 6-я гематологическая школа компании «Янссен» «Современные подходы к диагностике и терапии хронического лимфолейкоза и В-клеточных лимфом» (24.01.2020, Москва), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (14–15.02.2020, Москва), «Хронический лимфолейкоз» (19.03.2020, Москва), «Первая линия терапии ХЛЛ: что нам говорят последние результаты исследований комбинированной терапии» (20.05.2020, Москва), Научный форум по терапии хронического лимфолейкоза и мантийноклеточной лимфомы (14.11.2020, Хабаровск), XII конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная

медицина: возможное и реальное» (12.04.2021, Москва), Научный форум по терапии хронического лимфолейкоза и мантийноклеточной лимфомы (17.04.2021, Нижний Новгород), Конференция «50 лет Московскому городскому гематологическому центру Боткинской больницы» (24.04.2021, Москва), конференция «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу» (12.05.2021, Москва), ежегодная научно-практическая конференция «Перспективы развития таргетной терапии в онкогематологии» (17.07.2021, Калининград), а также **11 постерных докладов** на конференциях: XIV Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (26–27.10.2017, Москва), конгрессы ЕНА (Мадрид, 2017), ЕНА (Стокгольм, 2019), ЕНА (Амстердам, 2020), XII конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (12.04.2021, Москва), XIX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL 2021), (17.09.21–20.09.21, Краков).

Материалы, методология и методы исследования

Объект исследования – пациенты с доказанным диагнозом «хронический лимфолейкоз», удовлетворяющие критериям «ХЛЛ высокого риска» (рефрактерность к флударабинсодержащим режимам, делеция 17p/мутации TP53), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которым проводится терапия ибрутинибом на базе Московского городского гематологического центра ГКБ им. С.П. Боткина. **Тип исследования:** открытое, когортное, проспективное. **Основная группа:** 308 больных с рецидивами и рефрактерными формами хронического лимфолейкоза. **Контрольные группы:** пациенты с хроническим лимфолейкозом, не получающие терапию ибрутинибом (исторический контроль), n=132. При оценке фармакокинетики ибрутиниба, контрольная группа, пациенты без осложнений, n=30. В исследовании функциональной активности тромбоцитов здоровые доноры, не получающие ибрутиниб (n=72).

Методы исследования: использовался комплексный подход, включающий клинические, инструментальные, лабораторные, генетические и статистические методы исследования. Тесты с агрегацией тромбоцитов, а также комплексное исследование функциональной активности тромбоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии проводились в лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (заведующий лабораторией М.А. Пантелеев).

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность результатов подтверждается тем, что результаты проведенного исследования получены на сертифицированном оборудовании, имеющем соответствующую правилам инструкции по эксплуатации приборов калибровку: окрашивание тромбоцитов проводилось антителами PAC1-FITC, CD42b-PE, CD62P-Alexa 647, CD61-PE, Annexin V – Alexa 647 (Biolegend, США). Измерение осуществлялось на проточном цитофлуориметре Novocyte (Acea Bioscience, США).

Использованы современные методики сбора и обработки исходной

информации, подбора размеров групп с обоснованием выбора объекта исследования. Методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 21 рисунок, 20 таблиц и 1 приложение. Состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 266 источников: восемь отечественных и 258 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В открытое когортное проспективное исследование включены 308 пациентов, наблюдавшихся и получавших терапию в Московском городском гематологическом центре с 01.11.2015 по 01.03.2020 и подписавших информированное согласие (одобрение Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 12.12.2017, протокол № 14).

Критерии включения в исследование

1. Диагноз хронического лимфолейкоза, установленный в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению ХЛЛ.
2. Наличие показаний к началу терапии в соответствии с международными и российским рекомендациями.

В течение 2016 года в исследование не включались пациенты, получавшие терапию антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами, в исследование не вошли пациенты, получавшие варфарин.

Настоящая работа охватывает три выборки больных.

1. Пациенты с рецидивом хронического лимфолейкоза.
2. Первичные пациенты с делецией 17p.
3. Первичные пациенты пожилого возраста с выраженной коморбидностью, которым невозможно было проводить альтернативную терапию.

Отдельное исследование посвящено изучению кровоточивости и функции тромбоцитов. Группу контроля в этом исследовании составили 72 здоровых донора и 16 пациентов с другой лимфатической опухолью – лимфомой из клеток мантийной зоны.

Терапия. Большинство пациентов (кроме группы пожилых больных) получали ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки (3 таблетки по 140 мг в одно и то же время), постоянно, ежедневно. Лечение проводилось до прогрессии или неприемлемой токсичности. Пациенты с цитопениями исходно, любого происхождения, могли получать ритуксимаб ± стероидные гормоны. Ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м², восемь еженедельных введений. Пациентов с синдромом Рихтера на фоне терапии переключали на режим R-СНОР в стандартном режиме без прекращения терапии ибрутинибом.

Синдром лизиса опухоли. Всем пациентам в начале терапии назначали аллопуринол в дозе 300 мг в день за 24 часа до введения химиопрепаратов. Терапию аллопуринолом отменяли в срок от 2 до 8 недель у пациентов при стабильно нормальном уровне мочевой кислоты, отсутствии признаков лабораторного и клинического синдрома лизиса опухоли.

Профилактика инфекций. Первичная профилактика бактериальных, вирусных и грибковых инфекций не проводилась. При развитии одного эпизода герпетической инфекции пациенты после ее купирования могли получать валтрекс в дозе 1000 мг в сутки. Пациенты, которым одновременно с ибрутинибом назначались стероидные гормоны, могли получать бисептол в дозе 480 мг 2 раза в день 3 раза в неделю.

Назначение ростовых факторов. При возникновении нейтропении редуцировали дозу ибрутиниба или, при тяжелой инфекции, отменяли препарат. При разрешении нейтропении возобновляли прием ибрутиниба в той же дозе. Если нейтропения не разрешалась или развивался рецидив, необъяснимый ничем иным, кроме действия ибрутиниба, назначали КСФ на 5 дней. При разрешении нейтропении продолжали прием ибрутиниба в той же дозе. В случае повторного рецидива дозу снижали до 2 таблеток или, если требовалось, до 1 таблетки. Терапия эритропоэтином была назначена одной пациентке.

Сроки и метод оценки эффективности. Оценка эффекта проводилась ежемесячно на основании клинического осмотра, частых ультразвуковых исследований и анализа крови. Компьютерная томография или ПЭТ-КТ выполнялись до начала терапии в срок от 3-го по 6-й месяц от приема ибрутиниба, на 12 месяц приема ибрутиниба и далее ежегодно. При оценке эффекта придерживались критериев ремиссии в соответствии с рекомендациями iwCLL 2018.

Оценка токсичности. Мониторинг осложнений выполнялся еженедельно в течение первых 2 месяцев приема препарата и затем ежемесячно и включал сбор анамнеза, физикальные исследования, лабораторные тесты.

Гематологическая токсичность. Наличие цитопении до начала терапии у многих пациентов с ХЛЛ делает невозможной оценку гематологических осложнений по стандартным критериям для солидных опухолей. В данном исследовании использовались критерии токсичности, предложенные международной рабочей группой в 1996 году и оставленные в рекомендациях 2008 и 2018 года. Пациенты, у которых тромбоциты до

начала терапии составляли менее 20 000 в 1 мкл, в подсчете токсичности не учитывались. Пациенты, у которых уровень нейтрофилов до начала терапии был менее 1000 в 1 мкл, в подсчете токсичности не учитывались.

Инфекционные осложнения. При анализе инфекций по возможности оценивали этиологию – бактериальную, вирусную или грибковую. Прежде всего это касалось тяжелых инфекций, потребовавших госпитализации. Если этиология была неизвестна, констатировали инфекцию неустановленной этиологии. Тяжесть инфекций оценивалась с помощью общих терминологических критериев по нежелательным явлениям Национального института рака США (CTCAE, версия 4). Учитывали инфекции, которые возникли в любое время на фоне приема ибрутиниба до даты последнего дня приема включительно. Инвазивные грибковые инфекции определялись по критериям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и группы по изучению микозов Национального института аллергии и инфекционных болезней пересмотра 2008 года.

Негематологическая токсичность. Негематологическая токсичность определялась в соответствии с рекомендациями Common Terminology Criteria for Adverse events (версия 2010 года).

Геморрагические осложнения. Геморрагические осложнения оценивались с помощью ИТП-специфичной шкалы оценки геморрагических осложнений.

Исследования, проводившиеся в рамках протокола

1. Мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов и анализ мутаций *TP53* выполнялся в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий А.Б. Сударков).

2. Цитогенетические исследования проводились с использованием как метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), так и стандартного кариотипирования в лаборатории цитогенетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая Т.Н. Обухова) и лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства (заведующая И.С. Мартынкевич).

3. Иммунофенотипирование для подтверждающей диагностики проводилось в ГБУЗ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы при содействии сотрудников кафедры клинической и лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

4. Коагулологические тесты и определение функциональной активности тромбоцитов проводились в лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ

ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (заведующий М.А. Пантелеев). Эти тесты были предметом исследования, в связи с чем они описываются отдельно.

5. Исследование фармакокинетики ибрутиниба проводилось на базе ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы» Е.А. Мельниковым (главный врач Е.Ю. Васильева).

Коагулологические тесты и определение функциональной активности тромбоцитов. Стандартные коагулологические тесты выполнялись с помощью коагуломерта ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) в плазме, обогащенной тромбоцитами, полученной при центрифугировании при 1750 g в течение 15 минут. Выполнялись следующие исследования: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген. Все реактивы для коагулологических исследований были приобретены в компании Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США.

Агрегация тромбоцитов. Оптическая трансмиссионная агрегометрия выполнялась с помощью агрегометра ALAT-2 (Biola, Россия) в плазме, обогащенной тромбоцитами, полученной центрифугированием при 200 g в течение 10 минут, как описано ранее [188]. Уровень тромбоцитов определялся гематологическим анализатором Sysmex KX-21N. Использовались следующие параметры: аденозин дифосфат (АДФ), 5 μM (Sigma Aldrich, Munich, Германия); коллаген, 2 мг/мл («Ренам», Россия); ристомицин 15 мг/мл («Ренам», Россия).

Функциональная активность тромбоцитов измерялась с помощью проточной цитофлуориметрии до активации и после нее. Образцы крови подвергались 20-кратному разведению с помощью солевого буфера, содержащего бычий сывороточный альбумин (НВТ буфер, 150 ммоль/л NaCl, 2,7 ммоль/л KCl, 1 ммоль/л MgCl₂, 0,4 ммоль/л Na₂HPO₄, 20 ммоль/л HEPES, ммоль/л глюкозы, 0,5% бычий сывороточный альбумин, pH 7,4). Далее в отдельных емкостях проводились загрузка тромбоцитов мепакрином, мечение антителами CD61, PAC1, CD42b, CD62P, аннексином V.

Тромбоциты либо оставляли интактными, либо инкубировали с мепакрином (10 μM) 30 минут при температуре +37°C.

Активация тромбоцитов осуществлялась смесью коллагенподобного пептида (активатор коллагенового рецептора GPVI) и пептида SFLLRN (активатор тромбинового рецептора PAR1) на протяжении 10 минут в присутствии CaCl₂. Коллагенподобный пептид использовался в концентрации 20 нг/мл, но в каждом лоте концентрация подбиралась титрованием. PAR-1 активационный пептид SFLLRN использовался в концентрации 25 μM , CaCl₂ в концентрации 5 mM. К неактивированным тромбоцитами добавляли соответствующее количество буфера НВТ с 2,5 mM CaCl₂. Далее образцы инкубировали с антителами 10 минут и анализировали на проточном цитофлуориметре Novocyte (Acea Bioscience, США). Использовали аннексин V-Alexa647 для оценки прокоагулянтной активности тромбоцитов и антитела против P-селектина (CD62P-Alexa647),

гликопротеина Ib (CD42b-PE), интегрина $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ (CD61-PE) и его активационного маркера (PAC1-FITC). Все антитела были приобретены у компании Sony Biotechnology (San Jose, CA, США).

Преимущество данного метода в том, что он позволяет дать полную характеристику активации тромбоцитов, затрагивающую все ее аспекты.

Все тесты выполнялись до начала терапии, на 2-й, 4-й, 8-й неделе, а также в срок 3–6 месяцев.

Исследование концентрации ибрутиниба. 107 фармакокинетических профилей были измерены у 62 пациентов. В исследование фармакокинетики включались пациенты, которые получали ибрутиниб более 6 месяцев. Критериями исключения были совместное введение индукторов и ингибиторов CYP3A4 и печеночная недостаточность. Образцы крови собирали до приема 420 мг ибрутиниба и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 часа после введения. J. de Jong et al. ранее продемонстрировали, что фармакокинетика ибрутиниба сильно зависит от приема пищи. В связи с этим для получения сопоставимых данных все пациенты в исследовании получали ибрутиниб натощак, не менее чем за 2 часа до завтрака. Концентрацию ибрутиниба в сыворотке измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией результатов с помощью масс-спектрометрии. Использовали жидкостный хроматограф Nexera в сочетании с тройным квадрупольным масс-детектором LCMS-8040 (Shimadzu, Япония). Для предварительной обработки образца 200 мкл сыворотки помещали в 1,5 мл центрифужные микропробирки, затем добавляли 5 мкл раствора прометазина (100 нг/мл, внутренний стандарт), после чего образцы перемешивали на вортексе и осаждали белок с помощью 600 мкл ацетонитрила. Образцы центрифугировали в течение 15 минут при 14 500 об./мин. 7 мкл полученного супернатанта вводили в хроматограф. Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме с использованием колонки Luna C18 (2) 50×4,6 мм, 5 мкм (Phenomenex, США) в качестве стационарной фазы. Водный компонент подвижной фазы содержал 0,1% (об.) раствора муравьиной кислоты в деионизированной воде (элюент А) и 0,1% (об.) раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (элюент В). Скорость потока составляла 1 мл/мин. Масс-спектрометрическое обнаружение проводили с использованием режима мониторинга положительных множественных реакций (m/z 441,35 \rightarrow m/z 138,1 и m/z 441,35 \rightarrow m/z 304,0 для ибрутиниба и m/z 285,1 \rightarrow m/z 86,1 для прометазина – внутренний стандарт). Аналитический диапазон метода составил 0,5–200 нг/мл.

Статистический анализ. Анализ проводился в формате «по намерению лечить». Различия в беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) оценивали с помощью лог-ранк теста, кривые строили по методу Каплана–Мейера. Оценку влияния на исход различных параметров оценивали с помощью многовариантного регрессионного анализа Кокса. Частоту ремиссий и частоту токсических осложнений сравнивали с помощью критерия χ^2 . Для сравнения категорических параметров

использовался тест Фишера, для сравнения числовых параметров – тест Манна–Уитни. При проведении корреляционных исследований использовали критерий ранговой корреляции Спирмена. Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, Inc., 2001, version 6. www.statsoft.com).

Характеристика больных

В исследование были включены 308 пациентов. Характеристика их представлена в Таблицах 1.1 и 1.2.

Таблица 1.1 - Характеристика больных

Характеристика	n (%) / n (разброс)
Всего больных	308
Медиана возраста, разброс	66 (32–92)
	<60 лет
	60–69 лет
	70–79 лет
	>80 лет
Пол	
	мужчины, n (%)
	женщины, n (%)
Статус по шкале ECOG	
	0
	1
	2
	3
	4
Стадии по Rai	
	A
	B
	C
Цитопения исходно	
	любая
	НЬ <100 г/л
	тромбоциты <100 тыс/мкл
	нейтрофилы <1000/мкл
Клиренс креатинина	
	<60 мл/мин (n, %)
	>60 мл/мин (n, %)
Вирусные гепатиты	
	вирусный гепатит В (HBs-антиген)
	вирусный гепатит С (анти-HCV антитела)

Таблица 1.2 – Характеристика предшествующей терапии больных

Характеристика	n (%) / n (разброс)
Статус пациента	
первичные пациенты с del (17р)	16 (5,2%)
пациенты с рецидивом/рефрактерностью	281 (91%)
пожилые пациенты с тяжелой коморбидностью	11 (3,6%)
Медиана числа линий терапии (разброс)	3 (1–9)
Предшествующая терапия	
флударабин	203 (72%)
рибомустин	170 (60%)
ритуксимаб	256 (91%)
обинутузумаб	29 (10%)
офатумумаб	2 (0,7%)
алемтузумаб	3 (1%)
хлорамбуцил	59 (21%)
преднизолон в монорежиме	26 (9%)
спленэктомия	9 (3%)
СНОР	39 (14%)
СУР	54 (19%)
леналидомид	9 (3%)
кладрибин	2 (0,7%)
алло-ТКМ	1 (0,4)
Терапия	
ибрутиниб в монорежиме	268 (87%)
ибрутиниб с добавлением ритуксимаба	30 (9,7%)
ибрутиниб с добавлением обинутузумаба	4 (1,3%)
ибрутиниб с добавлением глюкокортикостероидов (ГКС)	2 (0,6%)
ибрутиниб с добавлением R-СНОР	5 (1,6%)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов терапии ибрутинибом

Медиана срока наблюдения за больными от даты начала приема ибрутиниба составила 23 месяца (разброс 0,9–55 месяцев). 224 пациента (72%) получали препарат более года. За этот период умерли 93 пациента (31%). Причины смерти представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Причины смерти больных

Причина смерти	Н больных	%
Прогрессия	33	35,4
Другие опухоли	16	17
Инфекция	13	14
Синдром Рихтера	11	11,8
COVID-пневмония	4	4,3
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	3,2
Очень пожилой возраст, множество причин	3	3,2
Тромбоэмболия легочной артерии	3	3,2

Внезапная коронарная смерть	3	2,1
Геморрагический инсульт в контексте прогрессии	2	2,1
Неизвестно	2	2,1
Реактивация вируса гепатита В	1	1

По результатам исследования группа пациентов на терапии ибрутинибом статистически значимо превосходила группу пациентов результаты иммунохимиотерапию. Медиана общей выживаемости в группе иммунохимиотерапии составила 29 месяцев (95% ДИ 21 – 38 мес), в группе ибрутиниба 55,4 месяца (95% ДИ 49 – 61 мес, рисунок 1).

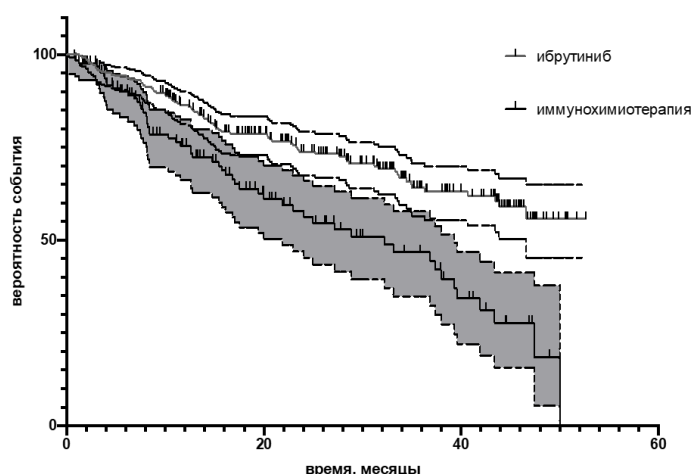


Рисунок 1 - Сравнение общей выживаемости у больных, получавших ибрутиниб и иммунохимиотерапию в качестве третьей линии

Общая выживаемость достоверно зависела от пола, возраста, статуса по шкале ECOG, числа линий терапии в анамнезе (графики 2А – 2К) и не зависела от делеции 11q, 17p, мутационного статуса IGHV-генов и стадий по Binet (графики 2А – 2К). В нашей выборке было 17 пациентов с положительным HBs-антигеном. Медиана общей выживаемости в этой группе составила всего 28 месяцев, что значительно хуже выживаемости всей совокупности больных.

Все параметры, имевшие достоверное значение, были включены в несколько моделей многовариантного анализа. В первой модели, включавшей все параметры, достоверное значение имел только статус по шкале ECOG. То же самое наблюдалось и во второй модели (пол, число линий терапии, ECOG). Если в модель включали только пол и число линий терапии, оба параметра имели независимое значение. Таким образом, статус по шкале ECOG перед началом терапии ибрутинибом является главенствующим фактором, определяющим общую выживаемость.

В модели многовариантного анализа с включением числа линий терапии (отношение рисков 1,48, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–2,26, $p=0,064754$), наличия делеции 17p (отношение рисков 2,09, 95% ДИ 1,38–3,18, $p=0,000522$) и статуса по шкале ECOG >3 (отношение рисков 3,07, 95% ДИ 1,7–5,6, $p=0,000229$), ассоциированных с БПВ, последние два

параметра имели высокодостоверное независимое значение, тогда как число линий терапии – пограничное.

Эффективность ответа оценивалась с помощью критериев IWCLL 2018, особенностью которых является включение категории «частичная ремиссия с лимфоцитозом» (Рисунок 2). Как видно из графика, ответ на терапию развивается очень быстро, так что у 87% больных он мог быть классифицирован минимум как частичная ремиссия уже к 3-му месяцу терапии. Частота полных ремиссий устойчиво возрастает и к году достигает 11,7%. В сравнении с иммунохимиотерапией частота полных ремиссий невысока, тем не менее качество ответа возрастает со временем. Частота частичных ремиссий с лимфоцитозом снижалась с 41% на 3 месяцев до 24% на 12 месяцев, частота частичных ремиссий возросла с 43% до 56%. Общий положительный ответ к году терапии составил 97%.

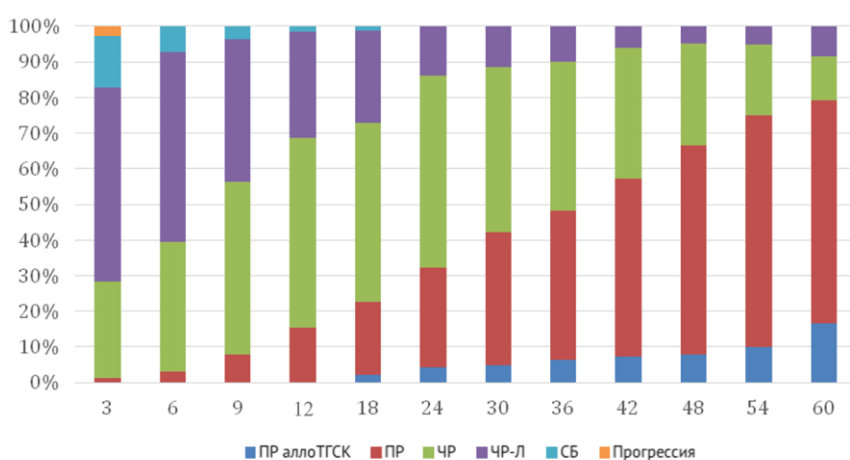


Рисунок 2 - Динамика ответа на терапию

Характерной особенностью действия ибрутиниба является перераспределительный лимфоцитоз. В первые месяцы приема наблюдается повышение уровня лимфоцитов с последующим снижением до нормальных значений. Медиана уровня лимфоцитов достигала пика к 5-й неделе и затем снижалась к 5–6-му месяцу. При этом у 42% больных персистировал значительный лимфоцитоз.

Анализ осложнений при терапии ибрутинибом

К моменту проведения анализа на терапии ибрутинибом оставались суммарно 174 пациента (56%). 93 пациента (31%) умерли от причин, представленных ранее. 25 пациентов (8%) переведены на новую терапию без отмены ибрутиниба. Семи пациентам (2,2%) проведена трансплантация аллогенных кроветворных стволовых клеток. 10 пациентов (3,2%) были сняты с терапии из-за токсичности. Причины, следующие: диарея – один, токсикодермия – два, мышечные боли – один, синусовая брадикардия с синкональными состояниями – один, длительно заживающие раны – два, гангренозная пиодермия – один, панические атаки – один, рецидивирующая фибрилляция предсердий – один. Основные осложнения представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Осложнения терапии ибрутинибом

Осложнения	№ больных	%
Желудочно-кишечный тракт		
Диарея	65	23
Изжога	36	13
Запор	16	5,70
Тошнота	20	7,10
Боли в животе	10	3,50
Снижение аппетита	4	1,40
Рвота	2	0,71
Сухость во рту	1	0,35
Симптомы со стороны ЦНС		
Головная боль	78	27,80
Головокружение	46	16,00
Бессонница	24	8,50
Сонливость	10	3,00
Шум в ушах	2	0,70
Тревожный синдром	1	0,30
Опорно-двигательная система, кожа		
Боли в мышцах	30	10,70
Боли в суставах	16	5,70
Боли в костях	4	1,40
Судороги	47	16,70
Спазмы в мышцах	57	20,30
Онемение	10	3,60
Отеки	30	10,70
Сухость кожи	16	5,71
Кожные реакции	18	6,40
Выпадение волос	14	5
Изменения ногтей	7	2,50
Сердечно-сосудистая система		
Нарушение ритма	58	21
Синкопальные состояния	3	1
Повышение АД	64	23
Усугубление алкогольной кардиомиопатии	1	0,35
Другое		
Гепатотоксичность (повышение АЛТ/АСТ)	15	5,35
Отеки ног	21	7,50
Острое нарушение мозгового кровообращения	2	0,70

Острая задержка мочи	1	0,30
Острый панкреатит	1	0,35
Тромбоз	3	1
Снижение слуха	4	1,40
Шум в ушах	4	1,40
Снижение зрения	8	2,80

(в таблице указаны осложнения, в отношении которых связь с препаратом была очевидной, вероятно и возможной; случаи сомнительной связи и несвязанные события не включались).

Связь между относительной дозовой интенсивностью и исходом

Снижение доз и перерывы в терапии достоверно ассоциируются с общей выживаемостью (рис. 5, 6). Сравнение дозовой интенсивности ибрутиниба в подгруппах пациентов в зависимости от исходных параметров показало наличие достоверных различий по следующим параметрам: по возрасту >60 лет ($p=0,049$), по показателям шкалы ECOG ($p=0,0002$, $p=0,0003$, $p=0,03$ по 0/1, 2, 3/4 статусу шкалы, соответственно), по наличию инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,05$) и по носительству Hbs-антигена ($p=0,011$). Тем не менее мы не смогли показать какого-либо значимого эффекта модификаций доз на развитие прогрессии в когорте пациентов с рецидивами ХЛЛ, большинство из которых получали препарат в течение 12–48 месяцев. Любое исследование этой связи потребует более однородной когорты (ранее не получавшей лечения) с более длительным периодом наблюдения. С практической точки зрения у пациентов с хорошим ответом на ибрутиниб при клинических показаниях можно безопасно редуцировать дозы

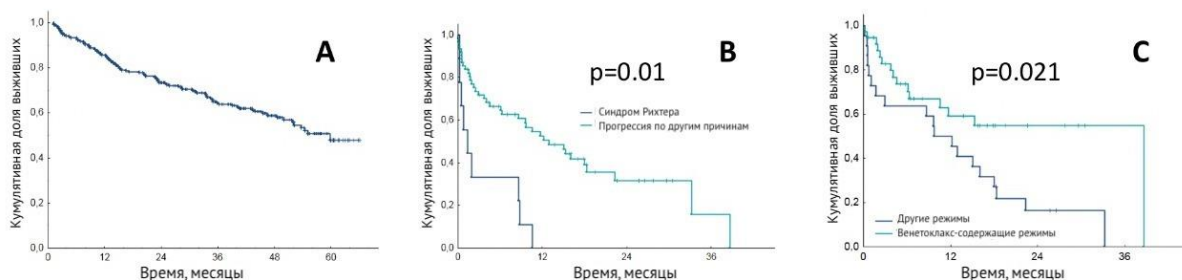


Рисунок 5 - Общая выживаемость. А – ОВ (вся выборка), В – сравнение ОВ у пациентов с синдромом Рихтера и прогрессией (начиная с первого дня новой терапии), С – сравнение ОВ у больных, которых переключили на венетоклакс или другие режимы терапии (начиная с первого дня новой терапии)

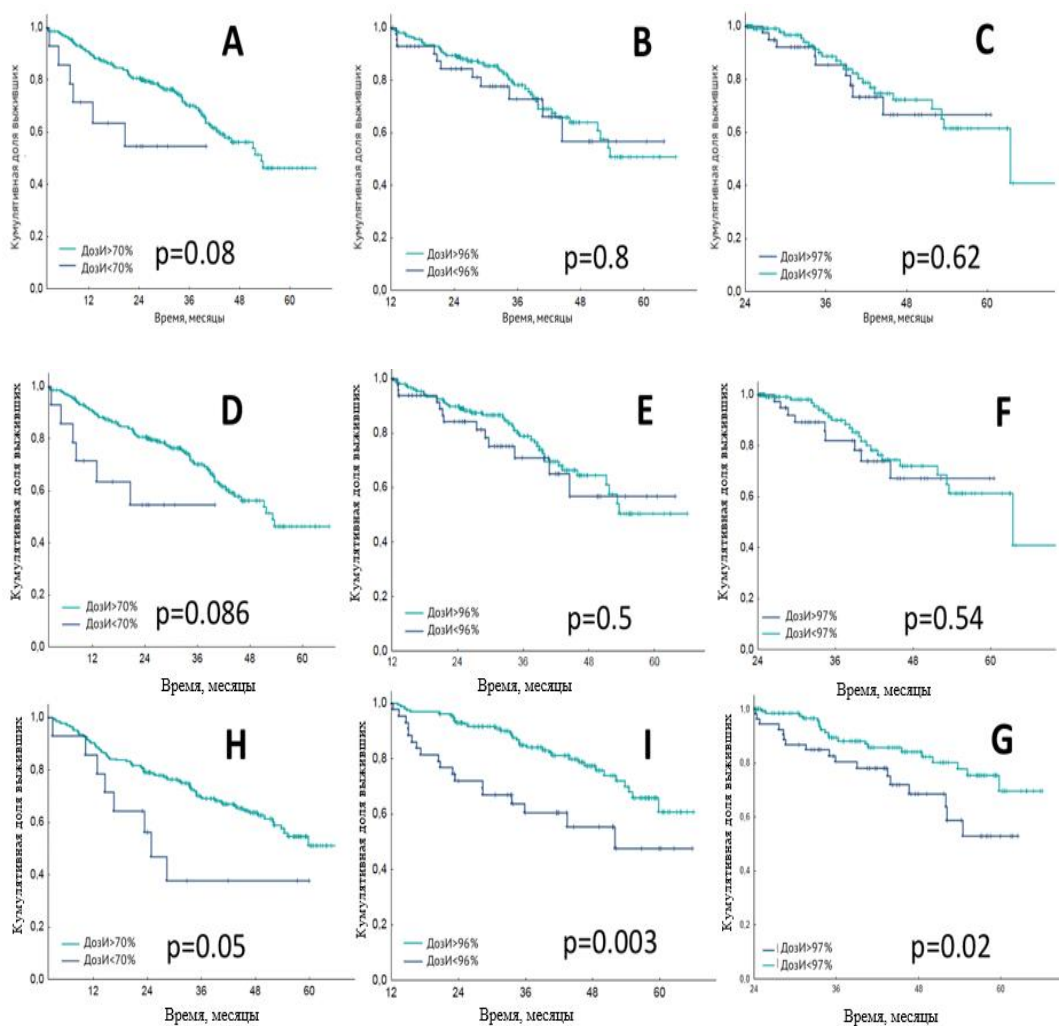


Рисунок 6 - Время до утраты ответа и общая выживаемость. А и D “Landmark” анализ времени до утраты ответа начиная с 2 месяцев (А – без фармакокинетических модификаций, D – включая фармакокинетические модификации). В и Е “Landmark” анализ времени до утраты ответа начиная с 12 месяцев (В – без фармакокинетических модификаций, Е – включая фармакокинетические модификации). С и F “Landmark” анализ времени до утраты ответа начиная с 24 месяцев (С – без фармакокинетических модификаций, F – включая фармакокинетические модификации). Н, I и G – “Landmark” анализ общей выживаемости начиная с 2, 12 и 24 месяцев

Анализ фармакокинетики

Прием ибрутиниба сопровождается осложнениями у большинства пациентов, причем многие из этих осложнений требуют редукции доз, временной отмены препарата, а в ряде случаев приводят к прекращению терапии. Точный механизм развития осложнений при терапии ибрутинибом со стороны сердечно-сосудистой, кроветворной, опорно-двигательной систем, желудочного тракта остается неизвестным.

Данное исследование подтвердило основную гипотезу: у больных с осложнениями концентрация ибрутиниба, в особенности пиковая, выше, что дополнительно подтверждает безопасность клинически обоснованной редукции доз. Ибрутиниб считается веществом класса II в системе биофармацевтической классификации (высокая проницаемость, низкая

растворимость), поэтому биодоступность препарата ограничена его растворимостью в желудочно-кишечном тракте, что приводит к высокой вариабельности его фармакокинетики у пациентов. Однако, несмотря на высокую фармакокинетическую вариабельность между пациентами, AUC была выше у имеющих отдельные осложнения (рис. 7). Поскольку влияние снижения дозы на TTF не было очевидным, доза может быть безопасно снижена у пациентов с осложнениями.

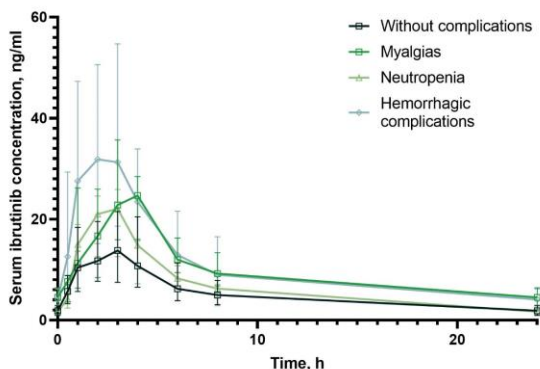


Рисунок 7 - Кривые площади под кривой концентрации ибрутиниба у пациентов с кровоточивостью, миалгиями, нейтропенией и без осложнений

Осложнения, представляющие особый интерес

Характеристика инфекций. В исследование инфекционных осложнений были включены 240 пациентов с хроническим лимфолейкозом. Медиана возраста больных составила 65 лет (разброс 32 года – 91 год). Выборка представлена преимущественно пациентами с рецидивами и рефрактерным ХЛЛ (рис. 8).

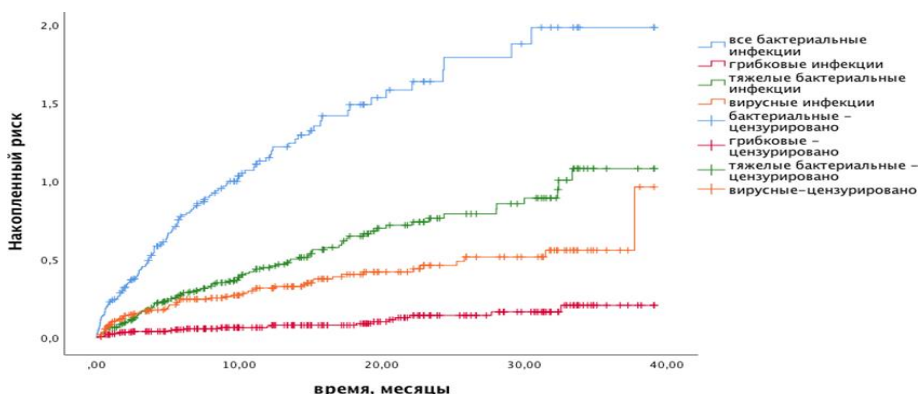


Рисунок 8 - Кумулятивный риск инфекций

Контингент пациентов, которым в настоящее время проводится терапия ибрутинибом, характеризуется тяжелым иммунодефицитом, что определяет высокую частоту бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Ибрутиниб может содействовать этому иммунодефициту, но степень его участия в настоящее время неясна. Инфекции занимают 15% в структуре смертности больных с ХЛЛ. Пациенты с исходной нейтропенией, с ECOG >2 имеют наиболее высокий риск развития тяжелых бактериальных инфекций. Мы полагаем, что у этих пациентов следует рассматривать

назначение антибактериальной профилактической терапии до достижения статуса по ECOG >2 и разрешения нейтропении. Пациенты, которым одновременно с ибрутинибом назначают глюкокортикостероидные гормоны, имеют высокий риск развития грибковых инфекций. У этих пациентов следует рассматривать одновременное назначение профилактической противогрибковой терапии.

Анализ аритмических осложнений. До начала терапии ибрутинибом 17 пациентов (5,5%) имели пароксизмальную и 11 (3,5%) постоянную форму мерцательной аритмии. У всех пациентов с пароксизмальной формой в первый день приема ибрутиниба выявлялся синусовый ритм.

В моновариантном анализе (рис. 9) статистически достоверная ассоциация с развитием фибрилляции предсердий была выявлена для возраста (более 65 лет против 64 лет и менее, отношение рисков 2,8, 95% ДИ 1,2–4,4), инфаркта миокарда в анамнезе (отношение рисков 3,15, 95% ДИ 1,4–4,8), фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе (отношение рисков 3,5, 95% ДИ 1,5–5,5).

В многовариантном анализе с включением в модель всех значимых параметров имели значение ФП и инфаркт миокарда в анамнезе. Анализ риска развития ФП в соответствии с рядом международными шкалами (шкала Фрамингемская шкала и другие) был затруднен в связи с неполнотой данных.

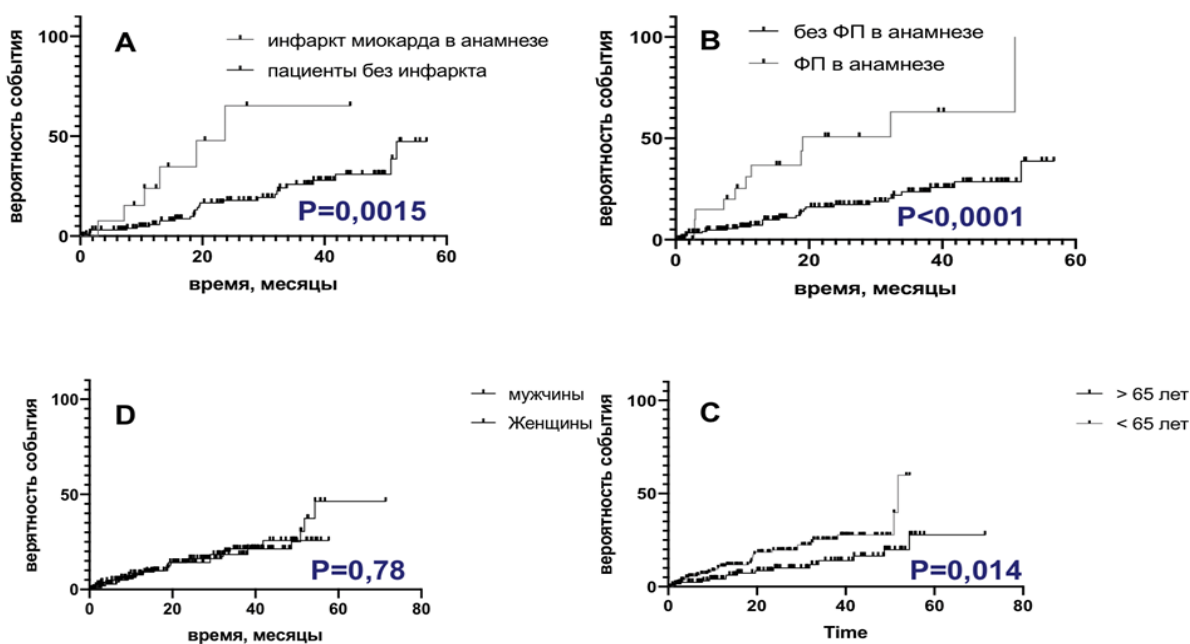


Рисунок 9 - Кумулятивный риск ФП в зависимости от исходных параметров. А – пациенты с инфарктом/без инфаркта, В – пациенты без фибрилляции предсердий в анамнезе/с фибрилляцией предсердий, С – пациенты старше 65 лет/моложе 65 лет, Д – мужчины/женщины

Частота развития фибрилляции предсердий не выходит на плато, а стойко возрастает со временем. К 36 месяцам приема накопленный риск ФП

составляет 20%. Одновременное с ибрутинибом назначение антикоагулянтов не сопровождается неприемлемым риском кровоточивости. Наиболее значимыми факторами риска в нашем исследовании были наличие эпизодов фибрилляции в анамнезе (риск выше в 3 раза), наличие инфаркта миокарда в анамнезе (риск выше в 2,5 раза). Эти параметры, выявляемые до терапии, могут служить основанием для альтернативного лечения.

Исследование природы кровоточивости у пациентов, получавших терапию ибрутинибом. В это исследование были включены 30 мужчин (60%) и 20 женщин (40%) с ХЛЛ, а также контрольная группа здоровых доноров (n=72). Характеристика геморрагических осложнений соответствовала результатам клинических исследований ибрутиниба III фазы.

Из геморрагических осложнений, произошедших после 12-го месяца наблюдения, в группе больных без кровоточивости исходно было зарегистрировано одно событие: затяжное кровотечение после удаления базалиомы на коже спины. В группе с кровоточивостью небольшая кровоточивость сохранялась у семи пациентов. Она выражалась в петехиях, носовых кровотечениях, кровоизлияниях в элементы различных сыпей (герпетическая сыпь, эозинофильный фолликулит, insect bite-like reactions), а также в экхимозах, локализация и постоянство которых исключали случайный характер. Тяжелое геморрагическое осложнение – геморрагический инсульт с фатальным исходом – наблюдалось у одного пациента. Осложнение случилось на фоне развития рефрактерности к ибрутинибу и прогрессии ХЛЛ.

Гемостатический дефект до терапии ибрутинибом при ХЛЛ. Цитофлуориметрическая оценка функциональной активности тромбоцитов позволила установить, что фенотипические характеристики тромбоцитов у больных с ХЛЛ до начала терапии значительно изменены. Маркеры активации (PAC1, CD62P, аннексин V) в тромбоцитах до активации оставались в основном в норме. Выраженный дефект выявлялся при стимуляции: их экспрессия была значимо снижена в клетках ХЛЛ. Увеличение общего уровня интегрина и высвобождение плотных гранул также были нарушены. Статистически значимые различия у пациентов с кровоточивостью и без нее не выявлены. Единственным исключением стало то, что у больных с кровоточивостью остаточный уровень мепакрина был значительно выше.

Динамика функции тромбоцитов при лечении ибрутинибом при ХЛЛ. Агрегация с ристоцетином демонстрировала незначительную, но стойкую положительную динамику во время лечения. Достоверных различий у больных с кровоточивостью и без нее не было. Маркеры активации в нестимулированных тромбоцитах не имели никакой динамики. Все тромбоцитарные ответы на стимуляцию TRAP и CRP были резко снижены, начиная с первой точки терапии (2-я неделя приема ибрутиниба) и до конца периода наблюдения. Уровни основных гликопротеинов оставались нормальными. Интересно отметить, что уровень общего мепакрина и его

высвобождение последовательно и неуклонно увеличивались с терапией.

Взаимозависимость и чувствительность показателей функции тромбоцитов и количества тромбоцитов и лимфоцитов. Корреляционный анализ для этих параметров показал наличие достоверной положительной корреляции агрегации с АДФ с количеством тромбоцитов и отрицательной корреляции с количеством лимфоцитов. Агрегация с коллагеном и ристоцетином коррелировала с количеством тромбоцитов. Агрегация с АДФ и коллагеном коррелировала с активацией PАС1, но активация PАС1 не коррелировала с количеством лимфоцитов. Высвобождение мепакрина имело умеренную корреляцию с агрегацией с АДФ и отрицательную корреляцию с количеством лимфоцитов, но не имело корреляции с ответом на коллаген.

Корреляционный анализ параметров тромбоцитов, наиболее изменявшихся во время лечения у больных с кровоточивостью, выявил картину, аналогичную той, что была до терапии. Агрегация все еще положительно коррелировала с количеством тромбоцитов и отрицательно с количеством лимфоцитов. ROC-анализ в отношении кровоточивости до начала терапии и во время нее подтвердил, что АДФ и количество тромбоцитов были лучшими предикторами кровоточивости с AUC около 0,7 при агрегации с коллагеном, и активация PАС1 имела 0,6 на грани значимости, а количество лимфоцитов было 0,4, только с незначительным признаком отрицательной предсказательности. При терапии значение тромбоцитопении еще больше возрастало (AUC=0,8), агрегация с АДФ не изменилась, и коллаген стал более значимым с AUC 0,77.

ВЫВОДЫ

1. Терапия ибрутинибом значительно превосходит иммунохимиотерапию в лечении пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза. Наилучшие результаты достигаются у пациентов со статусом по шкале ECOG <2, без значительной предлеченности, без делеции 17p.
2. Осложнения разной степени выраженности наблюдаются у большинства пациентов. Наиболее частыми и клинически значимыми являются сердечно-сосудистые осложнения, кровоточивость и инфекции.
3. У пациентов с миалгиями, персистирующей нейтропенией и кровоточивостью площадь под кривой концентрации ибрутиниба и пиковые концентрации препарата выше, что подчеркивает возможность редукции доз при наличии клинической целесообразности. Клинически оправданные редукции доз ибрутиниба и перерывы в лечении не приводят к развитию рефрактерности к препарату в течение первых 3 лет терапии.
4. Тяжелые бактериальные, вирусные и грибковые инфекции выявляются более чем у половины больных с рецидивами ХЛЛ в течение первых 2 лет терапии. Наибольшую группу риска по развитию инфекций представляют пациенты с нейтропенией исходно, статусом по шкале ECOG >3 баллов, а также пациенты, получающие одновременно глюкокортикостероидные гормоны.
5. Частота развития фибрилляции предсердий стойко возрастает со

временем и к 36 месяцам приема достигает 20%. Наиболее значимыми предикторами риска являются наличие фибрилляции предсердий и инфаркта миокарда в анамнезе. У пациентов с данными осложнениями целесообразно использовать альтернативную терапию.

6. У пациентов с ХЛЛ наблюдается ослабление основных сигнальных путей активации тромбоцитов. Терапия ибрутинибом усугубляет этот эффект. Агрегация тромбоцитов с коллагеном, определяемая с помощью световой трансмиссионной агрегометрии, больше всего коррелирует с кровоточивостью во время терапии ибрутинибом и может использоваться для принятия клинических решений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ибрутиниб является оптимальным выбором для пациентов с рецидивами ХЛЛ, кроме больных с делецией 17p, которые нуждаются в альтернативной терапии.

2. Наибольшее клиническое значение имеют инфекции, кровоточивость и сердечно-сосудистые осложнения. Эти проблемы требуют внимания, специальных профилактических мер, либо назначения профилактической терапии

3. Клинически осмысленные редукции доз препарата допустимы и не влияют на развитие рефрактерности.

4. Агрегация с коллагеном позволяет сориентироваться в риске кровоточивости - сориентироваться в риске кровоточивости, в том числе долгосрочной, принять решение о назначении антикоагулянтов, проинформировать пациента о рисках кровоточивости при выполнении плановых хирургических манипуляций, возможно, предусмотреть больший срок отмены ибрутиниба перед операцией, прогнозировать риск развития геморрагических проявлений при выполнении экстренных хирургических вмешательств, возможно, предусмотреть трансфузию тромбоцитов.

5. У пациентов с мерцательной аритмией и инфарктом миокарда в анамнезе предпочтительно использовать альтернативную терапию

6. Пациенты с нейтропенией и ESOG>3 в первые 3 месяца терапии нуждаются в профилактической антибактериальной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, входящих в международные научные базы Web of Science и Scopus

1. Dmitrieva E.A. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib / **Dmitrieva E.A.**, Nikitin E.A., Vorobyev V.I., Ptushkin V.V., Ignatova A.A., Poletaev A.V., Seregina E.A., Voronin K.A., Polokhov D.M., Maschan A.A., Novichkova G.A., Panteleev M.A. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. V. 18. № 10. P2672–2684. 13/1,08 с.

**Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях,
рекомендованных ВАК РФ и одновременно входящих в международную
научную базу Scopus**

2. Дмитриева Е.А. Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных / Петренко А.А., Кислова М.И., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А. // Современная онкология. 2021. Т. 23. № 2. С. 332–338. 7/1,75 с. ИФ – 0,453.
3. Дмитриева Е.А. Особенности Т- и НК-клеточного звена иммунитета при хроническом лимфолейкозе / Почтарь Е.В., Луговская С.А., Наумова Е.В., **Дмитриева Е.А.**, Костин А.И., Долгов В.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66. № 6. С. 345–352. 8/1,33 с. ИФ – 0,749.
4. Дмитриева Е.А. Выявление мутации Cys481Ser в гене Btk методом АС-ПЦР у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом / Ликольд Е.Б., Февралева И.С., Бидерман Б.В., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Судариков А.Б. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 82–83. 2/0,33 с. ИФ – 0,933.
5. Дмитриева Е.А. Комплексный кариотип – ключевой предиктор раннего рецидива у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих терапию ибрутинибом / Обухова Т.Н., Никитин Е.А., Кислицына М.А., **Дмитриева Е.А.**, Новикова Т.Ю., Кислова М.И., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Птушкин В.В. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 41–42. 2/0,22 с. ИФ – 0,933.
6. Дмитриева Е.А. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб / **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Маркова Е.Е., Дмитриева Н.Ю., Птушкин В.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т. 12. № 4. С. 78–88. 11/2,2 с. ИФ – 0,691.
7. Дмитриева Е.А. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом / Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Птушкин В.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т. 12. № 2. С. 120–130. 11/1,83 с. ИФ – 0,691.
8. Дмитриева Е.А. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Поддубная И.В., Юдин А.А., **Дмитриева Е.А.** // Кардиология. 2018. Т. 58. № S10. С. 51–60. 10/1,66 с. ИФ – 1,613.
9. Дмитриева Е.А. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза / Никитин Е.А., **Дмитриева Е.А.**, Пантелеев М.А., Емелина Е.И., Иванова В.Л., Кочкарева Ю.Б., Аршанская Е.Г., Лазарев И.Е., Маркова Е.Е., Муха Л.А., Новицкая Н.Г., Панкрашкина М.М., Глазунова В.В., Шубина А.В., Черныш С.А., Хуажева Н.К., Наумова Е.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Обухова Т.Н. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Т. 10. № 3. С. 271–281. 11/0,48. ИФ – 0,691.

Другие публикации

10. Dmitrieva E. Allele-specific real time pcr for btk cys481ser mutation detection: pilot study on russian cll patients treated with ibrutinib / Likold E., Fevrалеva I., Biderman B., **Dmitrieva E.**, Nikitin E., Ptushkin V., Sudarikov A. // NemaSphere. 2020. V. 4. № S1. P. 868. 1/0,14 с.
11. Дмитриева Е.А. Оценка субпопуляций Т-лимфоцитов, Нк-клеток в периферической крови у больных хроническим лимфолейкозом / Почтарь Е.В., Наумова Е.В., **Дмитриева Е.А.**, Почтарь М.Е., Никитин Е.А., Луговская С.А. // В кн.: Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020). Сборник тезисов. 2020. С. 40–41. 2/0,33 с.
12. Дмитриева Е.А. Современная диагностика и лечение хронического лимфолейкоза / Афанасьев Б.В., **Дмитриева Е.А.**, Иванова М.О., Калашникова О.Б., Капланов К.Д., Кислова М.И., Кисиличина Д.Г., Ковригина А.М., Кулагин А.Д., Латышева Е.А., Луговская С.А., Михайлова Н.Б., Москалев Е.А., Наумова Е.В., Никитин Е.А., Петренко А.А., Попова М.О., Почтарь М.Е., Птушкин В.В., Бургер Дж.А., Гайдано Г., Ким Э., Патриарка А., Розенквист Р., Стаматопулос К. / Под ред. Е.А. Никитина // М.: Буки Веди, 2021. 436 с. ISBN 978-5-6045616-0-7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CTCAE	Общие терминологические критерии нежелательных явлений (Common terminology criteria for adverse events)
CYP3A4	Цитохром р450 3а4 (Cytochrom p450 3a4)
ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
EORTC	Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
FCR	Химиотерапевтический режим, содержащий флударабин, циклофосфан и ритуксимаб (F – fludarabine, C – cyclophosphamide, R – rituximab)
<i>IGHV</i>	Вариабельный регион генов тяжелых цепей иммуноглобулина (Immunoglobulin gene heavy variable)
iwCLL	Международная рабочая группа по изучению хронического лимфолейкоза (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)
R-CHOP	Химиотерапевтический режим, содержащий доксорубин, винкристин, преднизолон, циклофосфан и ритуксимаб (R – rituximab, P – prednisilone, O – oncovin (vincristine), C – cyclophosphamide, H – hydroxydaunorubicin (doxorubicine))
АД	Артериальное давление
алло-ТКМ	Аллогенная трансплантация костного мозга
БПВ	Беспрогрессивная выживаемость

ИТП	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КСФ	Колонiestимулирующий фактор
НЛР	Нежелательные лекарственные реакции
ОВ	Общая выживаемость
ПЭТ-КТ	Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
ХЛЛ	Хронический лимфолейкоз
ЦНС	Центральная нервная система
ROC-анализ	Рабочая характеристика приемника – анализ (Receiver operating characteristic)