

Цепэгинтерферон альфа-2b в лечении хронических миелопролиферативных заболеваний

А.Л. МЕЛИКЯН¹, И.Н. СУБОРЦЕВА¹, Е.А. ГИЛЯЗИТДИНОВА¹, Т.И. КОЛОШЕЙНОВА¹, Е.И. ПУСТОВАЯ¹, Е.К. ЕГОРОВА¹, А.М. КОВРИГИНА¹, А.Б. СУДАРИКОВ¹, А.О. АБДУЛЛАЕВ¹, Е.Г. ЛОМАИА², Н.Т. СИОРДИЯ², А.Ю. ЗАРИЦКИЙ², В.Г. САВЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Проведение сравнительной оценки эффективности различных методов терапии у больных истинной полицитемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ).

Материалы и методы. В исследование включены больные с диагнозом ИП или ЭТ, установленным на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г. Первая контрольная точка – 6 мес терапии (клинико-гематологический и молекулярный ответы). Вторая контрольная точка – 12 мес терапии (клинико-гематологический, молекулярный, гистологический ответы). В анализ включено 63 больных: первая группа – 33 больных, получавшие терапию цепэгинтерфероном альфа-2b (цепэгИНФ α -2b), из них 10 получали предыдущее лечение; вторая группа – 23 больных находившихся на терапии гидроксикарбамидом; третья группа – 7 больных на терапии рекомбинантным интерфероном альфа (рИНФ α). В сравниваемых группах выявлены различия по возрасту: больные, получающие терапию гидроксикарбамидом, старшего возраста. Потребность в кровопусканиях имела место у 36% больных в первой группе, у 9% – во второй и у 14% – в третьей группе.

Результаты. К 6-му месяцу терапии у 43% пациентов, получавших цепэгИНФ α -2b, наблюдалась полная клинико-гематологическая ремиссия, у 36% отмечена частичная клинико-гематологическая ремиссия, стабилизация заболевания – у 21%, прогрессирования заболевания не зафиксировано. К 12-му месяцу терапии при сравнении зависимости эффекта терапии от варианта применяемой терапии статистически значимых различий не получено ($p=0,2462$, точный критерий Фишера). Во всех трех группах отмечалось снижение аллельной нагрузки JAK2V617F: с 50 до 19%, с 22,3 до 15,8%, с 50 до 7,19% соответственно. Чем ниже аллельная нагрузка, тем лучше ответ на терапию, что наблюдалось во всех проанализированных группах. Гематологические нежелательные явления (НЯ) чаще наблюдали у больных, получавших терапию цепэгИНФ α -2b. Местные реакции развивались на 3–7-й день в виде гиперемированной макулы на месте инъекции, но на самочувствии пациентов никак не сказывались, также как и выпадение волос. Во второй группе (пациенты на терапии гидроксикарбамидом) отмечались изменения со стороны кожи и слизистых: сухость кожных покровов, стоматит, у пожилых больных появлялись новые кератомы. Гриппоподобный синдром являлся наиболее частым осложнением, связанным с терапией цепэгИНФ α -2b, который купировался в течение первого месяца терапии и только в одном случае мы наблюдали возникновение гриппоподобного синдрома на 11-м месяце терапии. Как правило, отклонения в показателях биохимического анализа крови на самочувствии не сказывались, ассоциированы с погрешностями в диете, демонстрировали тенденцию к саморазрешению, не требовали медицинских вмешательств. Серьезное НЯ зарегистрировано в одном случае – тромбозом легочной артерии у пациента, получавшего лечение рИНФ α . Причины отмены терапии в группе 1: токсический гепатит, непереносимость, по желанию пациентки, недостаточная эффективность терапии; в группе 2: кожная токсичность, в группе 3: тромбозы.

Заключение. Лечение цепэгИНФ α -2b больных ИП и ЭТ характеризуется высокой эффективностью в достижении клинических и гематологических ответов. Статистически значимых различий в этих параметрах в сравнении с гидроксикарбамидом и рИНФ α не обнаружено. Использование цепэгИНФ α -2b характеризуется приемлемым профилем безопасности. Оцененная терапевтическая доза должна рассчитываться в соответствии с массой тела. Для снижения частоты гематологических НЯ требуется титрование лекарственной дозы.

Ключевые слова: цепэгинтерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2a/2b, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, JAK2V617F.

Cepeginterferon alfa-2b in the treatment of chronic myeloproliferative diseases

A.L. MELIKYAN¹, I.N. SUBORTSEVA¹, E.A. GILYAZITDINOVA¹, T.I. KOLOSHEJNOVA¹, E.I. PUSTOVAYA¹, E.K. EGOROVA¹, A.M. KOVRIGINA¹, A.B. SUDARIKOV¹, A.O. ABDULLAEV¹, E.G. LOMAIA², N.T. SIORDIYA², A.Yu. ZARITSKEY², V.G. SAVCHENKO¹

¹National Research Center for hematology, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Purpose of the study. A comparative evaluation of the effectiveness of different therapeutic strategies in patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET).

Materials and methods. Patients with PV or ET, diagnosed according to the criteria WHO 2016 were included in the study. The primary endpoint - 6 months of therapy (clinical-hematological and molecular responses). The secondary endpoint - 12 months of therapy (clinical-hematologic, molecular, histological responses). Sixty three patients were included in the analysis: the first group consisted of 33 patients who received the therapy with ce-peginterferone alpha-2b (ce-pegalpha-INF- α -2b), 10 of them received previous treatment; the second group - 23 patients obtained hydroxycarbamide; the third group - 7 patients were treated with recombinant interferon alpha therapy (rINF- α). In comparison groups, differences in age were revealed: patients receiving hydroxycarbamide therapy were older. Phlebotomy occurred in 36% of patients in the first group, 9% in the second group, and 14% in the third group.

Results. By the 6th month of therapy, 43% of the patients receiving the ce-pegalpha-INF- α -2b had complete clinical-hematologic response, 36% had partial clinical-hematologic remission and stabilization of the disease was established in 21% cases. No disease progression occurred. By the 12th month of therapy, statistically significant differences in terms of efficacy between the different therapeutic groups ($p = 0.2462$, Fisher's exact test). In all three groups, the allelic load of JAK2V617F decreased: from 50 to 19%, from 22.3 to 15.8%, from 50 to 7.19%, respectively. The lower the allelic load positively correlated with better response to therapy, which was observed in all analyzed groups. Hematologic adverse events (AEs) were more frequently observed in patients receiving ce-pegalpha-INF- α -2b therapy.

Local reactions developed on 3-7 days of therapy as a hyperemic macula at the injection site. Both these reactions and hair loss did not influence on patient's condition. In the second group (patients with hydroxycarbamide therapy) there were changes in the skin and mucous membranes: dry skin, stomatitis, and in older patients new keratomas appeared. The flu-like syndrome was the most common adverse event associated with the therapy of ce-pegalpha- $\text{INF-}\alpha\text{-2b}$, which fully relived during the first month of therapy. There was only one case with the flu-like syndrome we observed at the 11th month of therapy. As a rule, the biochemical blood test changes did not influence on patient's condition, were mostly associated with dietary violations, had a tendency to self-resolution and did not require medical interventions. Serious AEs were reported in one case - pulmonary embolism in a patient treated with r $\text{INF}\alpha$. The reasons for the therapy discontinuation in group 1: toxic hepatitis, intolerance, by the request of the patient, inadequate efficacy of therapy; in group 2: skin toxicity, in group 3: thromboses.

The conclusion. Treatment of ce-pegalpha- $\text{INF-}\alpha\text{-2b}$ in patients with PV and ET is highly effective – the most patients obtained clinical and hematological responses. There were no statistically significant differences in these parameters in comparison with hydroxycarbamide and r $\text{INF}\alpha$. The use of the ce-pegalpha- $\text{INF-}\alpha\text{-2b}$ had an acceptable safety profile. The estimated therapeutic dose should be calculated according to body weight. To reduce the frequency of hematologic AE, titration of the drug dose is required.

Keywords: ce-pegalpha- $\text{INF-}\alpha\text{-2b}$, pegylated interferon alfa-2a / 2b, polycythemia vera, essential thrombocythemia, JAK2V617F.

ИНФа – интерферон альфа

ИНФа-2а – ИНФ альфа-2а

ИП – истинная полицитемия

НЯ – нежелательное явление

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПегИНФа – пегилированный ИНФ альфа

ПегИНФа-2а – пегилированный ИНФ альфа-2а

ПегИНФа-2b – пегилированный ИНФ альфа-2b

рИНФ – рекомбинантный ИНФ

рИНФа – рекомбинантный ИНФ альфа

ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания

ЦепэгИНФа-2b – цепэгинтерферон альфа-2b

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

В настоящее время в научной литературе имеется большое количество публикаций, показывающих эффективность применения интерферонов в терапии классических Рн-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). Первые успешные попытки лечения ХМПЗ интерфероном альфа (ИНФа) осуществлены в 1988 г. В ходе этих клинических исследований использовали препараты рекомбинантного интерферона альфа (рИНФа). Проводимая терапия «короткоживущим» интерфероном оказалась довольно эффективной, позволяла контролировать симптомы опухолевой интоксикации и показатели клинического анализа крови, в частности эритроцитоз, и снизить частоту проведения кровопусканий [1–3].

Сведения об авторах:

Суборцева Ирина Николаевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния стандартизации методов лечения, <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Гилязитдинова Елена Александровна – врач-гематолог отд-ния стандартизации методов лечения, <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

Колошейнова Тамара Ивановна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния стандартизации методов лечения, <https://orcid.org/0000-0003-4580-040X>

Пустовая Елена Игоревна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния стандартизации методов лечения, <https://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

Егорова Елена Константиновна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния стандартизации методов лечения, <https://orcid.org/0000-0002-6770-1544>

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., проф. каф. патологической анатомии ИПК ФМБА РФ, зав. отд-нием патологической анатомии, <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Судариков Андрей Борисович – д.б.н., проф., руководитель лаборатории молекулярной гематологии, <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Абдуллаев Адхамжон Одиллович – к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной гематологии, <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X/>

Ломаца Елизавета Галактионовна – к.м.н., в.н.с. НИЛ онкогематологии института гематологии, <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Сиordia Надия Томазовна – научный сотрудник НИЛ онкогематологии института гематологии <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>

Зарицкий Андрей Юрьевич – д.м.н., проф., директор института гематологии, <https://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, проф., генеральный директор, <https://orcid.org/0000-0003-1393-856X>

Последующие исследования показали высокую эффективность ИНФа в лечении ХМПЗ: общий гематологический ответ (полная и частичная гематологическая ремиссия) удавалось получить у 80% пациентов, независимость от кровопусканий у больных истинной полицитемией (ИП) – в 60% случаев, уменьшение интенсивности кожного зуда – во всех случаях. С другой стороны, данная терапия не лишена своих недостатков и часто приводит к отказу пациентов от проводимого лечения по причине высокой токсичности препарата, его провоспалительных эффектов [4].

Одним из направлений повышения эффективности интерферонотерапии стало создание препаратов пролонгированного действия путем модификации молекулы ИНФа посредством пегилирования. Впервые пегилированный интерферон альфа-2b (пегИНФа-2b) применен в 2003 г. на небольшом числе больных ХМПЗ [5].

Результаты наиболее развернутого исследования II стадии представлены в 2008 г. В данной работе изучали применение подкожного введения интерферона альфа-2а (ИНФа-2а) у 37 больных ИП. По результатам наблюдения к 12-му месяцу терапии достигнута стойкая клинико-гематологическая ремиссия у 100% больных (полная – у 95% и частичная – у 5%) [6].

Лечение рИНФа имеет ряд преимуществ в сравнении с лечением химиотерапевтическими препаратами. Одно из главных преимуществ состоит в том, что данный подход позволяет воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, о чем свидетельствует снижение аллельной нагрузки JAK2V617F. В 72% наблюдений получен полный или частичный молекулярный ответ [4–6].

Результаты других работ оказались аналогичными. Терапия ИНФа показала высокую эффективность, но частота прекращения терапии вследствие токсичности составляла от 10 до 25% [7].

В 2016 г. на ASH представлены промежуточные результаты клинического исследования III фазы по сравнению

Контактная информация:

Меликян Анаит Левоновна – д.м.н., зав. отд-нием стандартизации методов лечения, e-mail: anoblood@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

эффективности, безопасности и переносимости ИНФа-2a с гидроксикарбамидом. Препараты показали высокую эффективность в достижении клинико-гематологического ответа, который получен в 69% (27 из 39 наблюдений) при терапии гидроксикарбамидом и в 81% (29 из 36 случаев) при терапии ИНФа-2a ($p=0,6$). Существенных различий по частоте тяжелых нежелательных явлений (НЯ) не выявлено, за исключением таких, как раздражение в месте инъекций препарата, депрессивное состояние, и в группе пациентов, получающих терапию гидроксикарбамидом, не наблюдалось случаев появления одышки [8, 9]. Имеются сообщения о возможности достижения гистологического ответа у больных ИП и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) при проведении терапии ИНФа [10].

Воспроизводимость результатов применения пегилированного интерферона альфа (пэгИНФа) при ХМПЗ низкая, ввиду принципиальных различий в рекомендуемых исследователями дозах, режимах, сроках терапии, а также оценке эффективности. В настоящее время, по данным реестра, в России зарегистрированы три международных непатентованных наименования пегилированных интерферонов: пегИНФа-2a, пегИНФа-2b, цепэгИНФа-2b [11, 12]. По физико-химическим свойствам препараты имеют ряд различий. В первую очередь это касается структуры и молекулярной массы полиэтиленгликоля (ПЭГ). Соответственно различается скорость достижения максимальной концентрации, объем распределения и клиренс препаратов. Однако различий в эффективности и безопасности между этими препаратами нет. Важное различие между препаратами – это количество изомеров. Спектрофотометрический анализ показывает наличие нескольких изомеров в молекулах пегИНФа-2a и пегИНФа-2b. Во время как цепэгИНФа-2b имеет всего один позиционный изомер, что позволяет прогнозировать меньшую аллергенность препарата [13–15].

Однако препараты пегИНФа не зарегистрированы для лечения ХМПЗ. Мы инициировали двухцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности цепэгИНФа-2b у больных ИП и ЭТ. Проведение клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности пегилированного интерферона-альфа (Альгерон) у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией» одобрено на заседании локального этического комитета 29.06.2016 г.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с диагнозом ИП и ЭТ, установленным на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. Пациенты проходят регулярное обследование. Промежуточный анализ (первая конечная точка) выполняется в 6 мес терапии – включает оценку клинико-гематологического и молекулярного ответов. Вторая контрольная точка – это оценка клинико-гематологического, молекулярного и гистологического ответов к 12-му месяцу терапии.

На сегодняшний момент в исследование включено 63 больных ЭТ и ИП. Первая группа – 33 больных ЭТ и ИП получали терапию цепэгИНФа-2b, из них 10 пациентов принимали предыдущее лечение гидроксикарбамидом. Смена терапии проведена вследствие непереносимости или недостаточной эффективности предыдущей терапии. Вторая группа – 23 больных находились на терапии гидроксикарбамидом. Третья группа – 7 больных получали лечение рекомбинантным интерфероном альфа (рИНФа).

В сравниваемых группах не выявлено различий по распределению диагнозов, по полу и такому клиническому признаку, как спленомегалия. Но выявлена статистически достоверная разница по возрасту: больные, получающие терапию гидроксикарбамидом, оказались более старшего возраста. Возраст пациентов, которые получали терапию цепэгИНФа-2b, гидроксикарбамидом, рИНФа, составил 23–62 года (медиана 42 года), 21–80 (56 лет), 19–55 (32 лет в сравниваемых группах ($p=0,0059$)).

В нашем исследовании большинство пациентов являются носителями мутации JAK2, так как преимущественно это больные ИП. Различий по молекулярному статусу между сравниваемыми группами не получено. Мутация JAK2V617F выявлена в первой группе (цепэгИНФа-2b) в 96% случаев, аллельная нагрузка составила от 4,5 до 100% (медиана 50%); во второй группе (гидроксикарбамид) – в 81%, аллельная нагрузка от 3 до 96% (медиана 29%); в третьей группе (рИНФа) – в 100%, аллельная нагрузка от 7 до 80% (медиана 29%), $p=0,2$.

Несмотря на молодой возраст, большинство пациентов имели сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, аритмии), эндокринной системы (сахарный диабет, узловой коллоидный зоб), желудочно-кишечного тракта (желчнокаменная болезнь), мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь), а также варикозное расширение вен нижних конечностей.

По показаниям пациенты получали сопроводительную терапию. Потребность в кровопусканиях имела место у 36% больных в первой группе (пациенты на терапии цепэгИНФа-2b), у 9% – во второй (больные на терапии гидроксикарбамидом) и у 14% – в третьей группе (больные, получающие терапию рИНФа).

Данное исследование – первое по терапии цепэгИНФа-2b больных ХМПЗ и рекомендаций по дозированию препарата в этом случае не существует, поэтому выбрано 2 подхода: первая группа больных (12 пациентов) получала максимально возможную дозу препарата (200 мкг 1 раз в неделю, подкожно), во второй группе (21 пациент) выбор дозы препарата осуществлялся в зависимости от массы тела больного (80–170 мкг 1 раз в неделю, подкожно). Оказалось, что в первой группе коррекция дозировки потребовалась в 42% наблюдений в ранние сроки, в то время как во второй группе – только в 9,5% наблюдений.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям, предложенным Европейской организацией по изучению и лечению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN). Полный ответ характеризуется как нормальное число тромбоцитов, лейкоцитов, нормальные размеры селезенки, отсутствие симптомов интоксикации, а для больных ИП – гематокрит менее 45% и независимость от кровопусканий. Частичный ответ у больных ЭТ – при сохраняющемся тромбоцитозе и несоответствии остальным критериям полного ответа. У больных ИП частичный ответ констатируется при достижении целевого уровня гематокрита (менее 45%) без кровопусканий или при соблюдении 3–4 других критериев. Недостаточная эффективность терапии – отсутствие полного или частичного ответа [16].

Проведение молекулярно-генетических исследований в динамике позволяет получить информацию об изменении аллельной нагрузки JAK2V617F. Молекулярный ответ может быть полным, частичным и возможно отсутствие ответа. Полный в том случае, когда молекулярный маркер не определяется, частичный – при снижении аллельной нагрузки JAK2V617F на 50 или 25% от исходного уровня, отсутствие молекулярного ответа – во всех остальных случаях [16].

В настоящее время оценка морфологического ответа проводится только в клинических исследованиях [17–21].

Результаты

Через 6 мес терапии у пациентов, получавших цепэгИНФа-2b, полная клинико-гематологическая ремиссия наблюдалась в 12 (43%) случаях, частичная клинико-гематологическая ремиссия отмечена у 10 (36%) больных, недостаточный эффект терапии (стабилизация заболевания) – у 6 (21%) пациентов. Прогрессирования заболевания не зафиксировано ни у одного пациента. Также отмечалось снижение медианы аллельной нагрузки JAK2V617F с 50 (4,5–100%) до 20,9% (0–100%). Оценка эффективности через 6 мес терапии в группе больных, получающих гидроксикарбамид, и в группе пациентов, получающих терапию рИНФа, не проводилась.

К 12-му месяцу терапии при сравнении зависимости эффекта терапии от варианта применяемой терапии статистически значимых различий не получено ($p=0,2462$; точный критерий Фишера). У больных первой группы (лечение цепэгИНФа-2b) полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута в 54,55% наблюдений, частичная – в 27,27%, отсутствие ответа – в 18,18%. У больных второй группы (терапия гидроксикарбамидом) полная клинико-гематологическая ремиссия получена в 21,74%, частичная – в 30,43%, отсутствие ответа – в 47,83% случаев. У больных третьей группы (лечение рИНФа) полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута в 57,14%, отсутствие ответа – в 42,86% наблюдений.

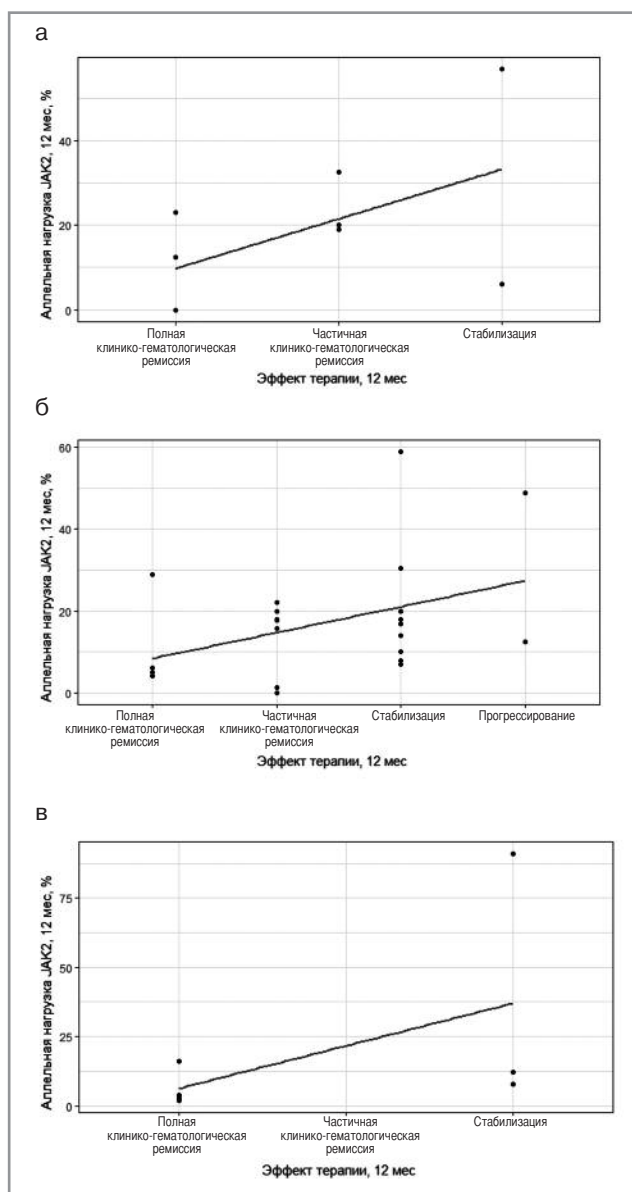
Через 12 мес терапии в группе пациентов, получавших цепэгИНФа-2b, достигнуто статистически значимое снижение медианы количества эритроцитов ($p=0,0137$), гемоглобина ($p=0,0051$), гематокрита ($p=0,0051$), тромбоцитов ($p=0,001$), лейкоцитов ($p=0,002$) относительно исходных значений. В группе пациентов, получавших гидроксикарбамид, достигнуто статистически значимое снижение уровня аллельной нагрузки JAK2V617F ($p=0,0066$), медианы количества эритроцитов ($p=0,0003$), гемоглобина ($p=0,0014$), гематокрита ($p=0,0031$), тромбоцитов ($p=0,000$), лейкоцитов ($p=0,0005$) относительно исходных значений. В группе пациентов, получавших препараты рИНФа, отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов ($p=0,0156$) относительно исходных значений (таблица).

Влияние терапии на уровень аллельной нагрузки JAK2V617F изучалось в нескольких исследованиях, которые дали неоднозначные результаты [22, 23]. Во всех трех группах отмечалось снижение медианы аллельной нагрузки JAK2V617F: с 50 до 19%, с 23,33 до 15,8%, с 50 до 7,19% соответственно.

Выявлена корреляция между клинико-гематологическим ответом на терапию и аллельной нагрузкой JAK2V617F: чем ниже аллельная нагрузка, тем лучше ответ на терапию. Причем это наблюдали во всех проанализированных группах (рисунок).

Оценка динамики гистологических изменений проведена у 7 пациентов в группе 1: у 2 пациентов отмечена положительная динамика, во всех остальных наблюдениях сохранялась морфологическая картина ХМПЗ без признаков ремиссии.

Описанный нами спектр НЯ оказался вполне ожидаемым. Большая часть зарегистрированных побочных реакций описана в инструкциях к применению препаратов.



Корреляция между аллельной нагрузкой JAK2V617F и эффектом терапии: а) цепэгИНФа-2b; б) гидроксикарбамид; в) препараты рИНФа.

Гематологические НЯ чаще наблюдали у больных, получавших терапию цепэгИНФа-2b. Скорее всего, они связаны с неадекватным подбором дозировки препарата. Поэтому требуется продолжение исследования и титрация дозировки у больных ХМПЗ.

Местные реакции, как правило, развивались на 3–7-й день в виде гиперемизированной или бледной макулы на месте инъекции и на самочувствии пациентов никак не сказывались, также как и выпадение волос. Но в группе больных, получающих терапию гидроксикарбамидом, пациенты отмечали изменения кожи и слизистых: сухость кожных покровов, стоматит. У пожилых пациентов зарегистрировано появление новых кератом.

Гриппоподобный синдром являлся наиболее частым осложнением, связанным с приемом препарата, который купировался в течение первого месяца терапии, и только в одном случае мы наблюдали возникновение гриппоподобного синдрома на 11-м месяце терапии.

Сравнение показателей в группах исходно и через 12 мес терапии

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
Аллельная нагрузка JAK2, %			
Группа 1 (n=33)			0,3008
Медиана	50,00	19,00	
Интерквартильный размах	[16,00; 69,00]	[0,00; 23,00]	
Группа 2 (n=23)			0,0066
Медиана	23,33	15,80	
Интерквартильный размах	[29,86; 89,52]	[6,00; 20,00]	
Группа 3 (n=7)			0,1094
Медиана	50,00	7,91	
Интерквартильный размах	[12,00; 51,00]	[3,00; 12,00]	
Эритроциты			
Группа 1 (n=33)			0,0137
Медиана	5,68	4,92	
Интерквартильный размах	[4,96; 6,10]	[4,49; 4,95]	
Группа 2 (n=23)			0,0003
Медиана	5,42	4,60	
Интерквартильный размах	[4,69; 6,65]	[4,00; 4,79]	
Группа 3 (n=7)			0,1563
Медиана	5,84	4,58	
Интерквартильный размах	[4,60; 5,98]	[4,28; 4,89]	
Гемоглобин			
Группа 1 (n=33)			0,0051
Медиана	161,00	135,00	
Интерквартильный размах	[141,00; 170,00]	[126,50; 142,00]	
Группа 2 (n=23)			0,0014
Медиана	152,50	137,00	
Интерквартильный размах	[140,00; 177,00]	[123,00; 154,00]	
Группа 3 (n=7)			0,1094
Медиана	160,00	146,00	
Интерквартильный размах	[136,00; 171,00]	[117,00; 151,00]	
Гематокрит			
Группа 1 (n=33)			0,0051
Медиана	46,80	40,20	
Интерквартильный размах	[42,00; 53,00]	[38,00; 43,60]	
Группа 2 (n=23)			0,0031
Медиана	47,55	40,00	
Интерквартильный размах	[41,40; 52,00]	[36,30; 45,00]	
Группа 3 (n=7)			0,0625
Медиана	50,00	43,90	
Интерквартильный размах	[41,00; 52,00]	[35,00; 44,00]	
Тромбоциты			
Группа 1 (n=33)			0,001
Медиана	605,00	206,00	
Интерквартильный размах	[459,00; 863,00]	[133,00; 254,00]	
Группа 2 (n=23)			0
Медиана	683,50	359,50	
Интерквартильный размах	[501,00; 759,00]	[221,00; 455,00]	
Группа 3 (n=7)			0,0156
Медиана	841,00	317,00	
Интерквартильный размах	[449,00; 969,00]	[237,00; 356,00]	
Лейкоциты			
Группа 1 (n=33)			0,002
Медиана	10,80	4,52	
Интерквартильный размах	[7,79; 13,45]	[3,00; 5,60]	
Группа 2 (n=23)			0,0005
Медиана	9,30	6,74	
Интерквартильный размах	[6,70; 12,20]	[5,66; 7,87]	
Группа 3 (n=7)			0,1563
Медиана	8,72	7,91	
Интерквартильный размах	[8,00; 9,28]	[5,30; 8,73]	

Как правило, отклонения в показателях биохимического анализа крови на самочувствии пациентов не сказывались, демонстрировали тенденцию к самостоятельному разрешению, не требовали медицинских вмешательств, ассоциированы с погрешностями. Серьезное НЯ зарегистрировано в одном случае – тромбоэмболия легочной артерии у пациента, получавшего лечение рИНФа.

Причины отмены терапии в группе 1: токсический гепатит, непереносимость препарата, по желанию пациентки, недостаточная эффективность терапии; в группе 2: кожная токсичность; в группе 3: тромботические осложнения.

Для оценки качества жизни все больные на каждом визите ежемесячно заполняли опросник MPN-10 (Myeloproliferative Neoplasm-10), где выраженность каждого симптома оценивалась от 0 до 10 баллов (0 – отсутствие жалоб и 10 – наилучшее состояние).

По сумме баллов отмечалось значительное улучшение состояния к 6-му и к 12-му месяцам терапии в основном за счет снижения выраженности общей слабости. Пациенты отмечали усиление кожного зуда к 6-му месяцу терапии и купирование к 12-му месяцу лечения.

Обсуждение

ИНФа используется более 30 лет для лечения ХМПЗ. Опыт применения, данные об эффективности, отдаленных результатах терапии ограничиваются пегИНФа-2а и пегИНФа-2b [6, 7]. Препарат цепэгИНФа-2b имеет оригинальную структуру молекулы и состоит из одного позиционного изомера пегИНФа, к которому присоединен ПЭГ с молекулярной массой 20 кДа в области N-концевого цистеина. В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ инновационной молекуле присвоено международное непатентованное наименование «цепэгинтерферон альфа-2b» (цепэгИНФа-2b) [24]. С целью изучения безопасности и переносимости цепэгИНФа-2b предпринято настоящее исследование.

Полученные нами результаты имеют под собой теоретическую основу и опыт применения цепэгИНФа-2а и цепэгИНФа-2b. В ходе проводимого клинического исследования показано, что терапия цепэгИНФа-2b позволяет получить полный клинико-гематологический ответ в 55% случаев. Во всех случаях проводимая терапия привела к отсутствию потребности проведения кровопусканий. Снижение аллельной нагрузки JAK2V617F зарегистрировано при терапии как цепэгИНФа-2b, так и гидроксикарбамидом и препаратами рИНФа. По данным литературы, до 27% пациентов могут достичь долговременных полных

клинико-гематологических и молекулярных ремиссий, которые сохраняются даже после прекращения терапии пегИНФа в течение 24 мес [25].

Определена и обоснована терапевтическая доза цепэгИНФа-2b у больных ХМПЗ. ЦепэгИНФа-2b в качестве пегилирующей основы имеет ПЭГ с молекулярной массой 20 кДа. Благодаря меньшему размеру молекулы цепэгИНФа-2b проникают в среды организма более интенсивно, в связи с чем препарат имеет большой объем распределения. Целесообразен индивидуальный подбор дозировки препарата в зависимости от массы тела [24].

Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости. Сопоставим по безопасности, переносимости, эффективности с традиционными режимами терапии. Полученные нами данные позволяют рекомендовать цепэгИНФа-2b в качестве терапии первой линии у больных ИП и ЭТ моложе 65 лет при отсутствии противопоказаний. Наиболее значимые из них включают в себя депрессию, аутоиммунные заболевания и периферическую нейропатию в анамнезе. Ранее использование пегИНФа для терапии ХМПЗ подтверждено в ряде клинических исследований [25, 26]. ПегИНФа может влиять на пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток, обладает иммуномодулирующими эффектами, что может быть одним из наиболее важных эффектов препарата [27]. Этот подход также может привести к ингибированию прогрессирования заболевания и развитию вторичного миелофиброза [25–27].

Заключение

Лечение цепэгИНФа-2b у больных ХМПЗ характеризуется высокой эффективностью в достижении клинических и гематологических ответов. Статистически значимых различий в этих параметрах в сравнении с гидроксикарбамидом и препаратами рИНФа не обнаружено. Терапия цепэгИНФа-2b характеризуется приемлемым профилем безопасности. Оцененная терапевтическая доза должна рассчитываться в соответствии с массой тела. Для снижения частоты гематологических НЯ требуется титрование лекарственной дозы.

Финансирование. Исследование имело спонсорскую поддержку ООО «Биокад» в виде предоставления исследуемого препарата (цепэгинтерферон альфа-2b) в качестве пожертвования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera. *Lancet*. 1988; 2(8607):403.
2. Gisslinger H, Ludwig H, Linkesch W, Chott A, Fritz E, Radaszkiewicz T. Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. *Lancet*. 1989; 1(8639):634-7.
3. Silver RT. A new treatment for polycythemia vera: recombinant interferon alfa. *Blood*. 1990; 76(4):664-5.
4. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011; 117(18):4706-15. doi: 10.1182/blood-2010-08-258772
5. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Richie MA, Beran M, Giles F, Verstovsek S. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer*. 2007; 110: 2012-2018.
6. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne C, Fenaux P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-72. doi: 10.1182/blood-2008-03-143537
7. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, Richie MA, Borthakur G, Konopleva M, Cortes J, Verstovsek S. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009; 27(32):5418-24. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6075

8. Mascarenhas JO, Prchal JT, Rambaldi A et al. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia [ASH abstract 479]. *Blood*. 2016;128(S1).
9. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Злокачественные миелопролиферативные заболевания. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017;10(2):258-270. [Melikian AL, Subortseva IN. Malignant myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2017;10(2):258-270. [In Russ.].]
10. Masarova L, Yin CC, Cortes JE, Konopleva M, Borthakur G, Newberry KJ, Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Verstovsek S. Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon α -2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). *Exp Hematol Oncol*. 2017; 6:30. doi: 10.1186/s40164-017-0090-5.
12. Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Калинина М.В., Пустова Е.И., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Меликян А.Л. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном альфа-2b. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(4): 582. [Subortseva IN, Giliyazitdinova EA, Kolosheina TI, Kalinina MV, Pustovaia EI, Abdullaev AO, Sudarikov AB, Melikian AL. Preliminary results of a study to evaluate the efficacy and safety of treatment of patients with true polycythemia and essential thrombocythemia with cepha-geneprine alpha-2b. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10(4): 582. (In Russ.)].
13. Youngster S, Wang YS, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss DF. Structure, biology, and therapeutic implications of pegylated interferon alpha-2b. *Curr Pharm Des*. 2002; 8(24):2139-57.
14. Foser S, Weyer K, Huber W, Certa U. Improved biological and transcriptional activity of monopegylated interferon-alpha-2a isomers. *Pharmacogenomics J*. 2003; 3(6):312-9.
15. Boulestin A, Kamar N, Sandres-Sauné K, Alric L, Vinel JP, Rostaing L, Izopet J. Pegylation of IFN-alpha and antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res*. 2006; 26(12):849-53.
16. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, Gotlib J, Dupriez B, Pardanani A, Harrison C, Hoffman R, Gisslinger H, Kröger N, Thiele J, Barbui T, Barosi G. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013; 122(8):1395-8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098
17. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(4): 31-56. [Melikian AL, Turkina A G, Abdulkadyrov KM, Zaritskii AIU, Afanasev BV, SHuvaev VA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59(4): 31-56. (In Russ.)].
18. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Судариков А.Б., Соколова М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 25-60. [Melikian AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 62(1): 25-60. (In Russ.)].
19. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(2): 218-228. [Melikian AL, Subortseva IN. Myeloproliferative neoplasms: new data. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2016; 9(2): 218-228. (In Russ.)].
20. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8 (2): 201-232. [Melikian AL, Subortseva IN. Materials of the 56th Congress of the American Hematology Society (December 2014, San Francisco). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2015; 8 (2): 201-232. (In Russ.)].
21. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7(4): 598-607. [Melikian AL, Subortseva IN. Materials of the 19th Congress of the European Hematology Association (2014, Milan). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2014; 7(4): 598-607. (In Russ.)].
22. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(3): 314-325. [Melikian AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative neoplasms. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2016; 9(3): 314-325. (In Russ.)].
23. Larsen TS, Møller MB, de Stricker K, Nørgaard P, Samuelsson J, Marcher C, Andersen MT, Bjerrum OW, Hasselbalch HC. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology*. 2009;14(6):331-4. doi: 10.1179/102453309X12473408860587
24. Oltz EM. Interferon Nomenclature. *J Immunol*. 1984; 132 (2): 1058-1059.
25. Hasselbalch HC, Larsen TS, Riley CH, Jensen MK, Kiladjian JJ. Interferon-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Status and perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011;12(3):392-419.
26. Hasselbalch HC. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: the advanced phase of an untreated disseminated hematological cancer. Time to change our therapeutic attitude with early upfront treatment? *Leuk Res*. 2009; 33(1):11-8. doi: 10.1016/j.leukres.2008.06.002
27. Essers MA, Offner S, Blanco-Bose WE, Waibler Z, Kalinke U, Duchosal MA, Trumpp A. IFNalpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature*. 2009; 458(7240):904-8. doi: 10.1038/nature07815

Поступила 15.03.2018