

# Клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания

Г.Б. Сагоян, Д.С. Абрамов, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков,  
Г.В. Терещенко, А.Л. Козлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, врач отделения иммунологии НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 6227  
E-mail: annamax-99@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-114-120

IgG4-связанное заболевание – крайне редкое, характеризующееся воспалительной инфильтрацией различных органов с преобладанием IgG4-положительных плазмочитов, фиброзом и повышением концентрации IgG4 в крови. Подходы к его терапии не оптимизированы, особенно в педиатрической группе пациентов. В статье обсуждается случай IgG4-связанного заболевания орбиты у мальчика 13 лет, рассмотрен новый вариант терапевтического подхода при этой патологии с применением ингибитора JAK-киназ – руксолитиниба. Представлен анализ современного состояния проблемы IgG4-связанного заболевания в мире, затрагивающий аспекты терминологии, исторические справки, патогенез, проблемы диагностики и клинические проявления.

**Ключевые слова:** IgG4-связанное заболевание, дети, орбита, лечение, ингибитор JAK-киназ.

## Clinical case of IgG4-related disease

G.B. Sagoyan, D.S. Abramov, E.A. Deordieva, V.I. Burlakov, G.V. Tereshchenko, A.L. Kozlova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Anna L. Kozlova, MD, PhD,  
Department of immunology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: annamax-99@mail.ru

IgG4-related disease is an extremely rare disorder, characterized by the inflammatory infiltration of various organs, with predominance of IgG4-positive plasma cells, fibrosis and high IgG4 plasma concentration. Treatment regimens have not been optimized, especially in children. Here we discuss a case of IgG4-related disease of the orbit in a 13 year old boy and our new treatment approach involving JAK-kinase inhibitor ruxolitinib. The article also presents analysis of the state of the problem of IgG4-related disease in the world, including terminology, historical references, pathogenesis, diagnostic problems and clinical manifestations.

**Key words:** IgG4-related disease, children, orbita, treatment, JAK-inhibitor.

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – иммуноопосредованное системное заболевание, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов [1].

Ранее в литературе для обозначения данного заболевания использовали различные термины: IgG4-позитивный мультиорганый лимфопролиферативный синдром, IgG4-связанное системное склерозирующее заболевание, IgG4-связанный плазматический синдром и др. В 2009 году в Японии на заседании комитета по изучению данного заболевания утверждено окончательное название – IgG4-связанное заболевание (IgG4-RD – IgG4-related disease) [2].

Первое описание этого заболевания в 1892 году представил Йоханн Микулич, наблюдавший пациента с симметричным увеличением слезных, околоушных и подчелюстных желез с инфильтрацией мононуклеарами. Данное состояние было названо «болезнью Микулича» [3]. Долгое время заболевание рассматривалось как атипичное течение синдрома Шегрена [4]. В 1967 году было опубликовано первое сообщение о семейном случае мультифокального фибро-

склероза с забрюшинным, средостенным фиброзом, склерозирующим холангитом, тиреоидитом и псевдоопухолью орбиты [5]. В дальнейшем выяснили, что при IgG4-C3 могут быть поражены различные ткани и органы. Описаны поражения практически всех органов и тканей при данном заболевании как у взрослых, так и у детей [6–8]. Наиболее частые проявления IgG4-C3: IgG4-C3 аутоиммунный панкреатит, IgG4-C3 склерозирующий сиалоаденит, поражение тканей орбиты и IgG4-C3 ретроперитонеальный фиброз, который нередко приводит к периаартерииту, поражению почек и уретры [7, 8].

Учитывая редкость и трудность диагностики IgG4-C3, сведения об эпидемиологии этого заболевания неоднозначны. Так, сообщается, что в Японии его распространенность составляет 100 случаев на 1 млн населения, а ежегодная заболеваемость – 1:100 000 [9].

IgG4-C3 преимущественно поражает пациентов в возрасте 50–70 лет, чаще встречается среди мужчин (соотношении встречаемости у мужчин и женщин – 2,8:1) [9–11]. У детей, по данным международной литературы, описано только 25 случаев IgG4-C3 с дебютом в возрасте от 22 мес. до 17 лет (средний возраст – 13 лет) [12].

Описано несколько генетических факторов, возможно, предрасполагающих к развитию IgG4-C3: наличие HLADRB1\*0405, HLA-DQB\*0401 [13]; предполагается также связь с полиморфизмами генов, кодирующих CTLA4, фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), FCRL3 и TLR4 [14–16], однако патогенез данного заболевания остается в значительной степени неизвестным. Заболевание имеет признаки, характерные как для аутоиммунной, так и для аллергической патологии [1]. Так, у некоторых пациентов обнаруживаются аутоантитела (антиядерный фактор, ревматоидный фактор, антитела к лактоферрину и ангидразе II) [17]. В другом исследовании предположена роль молекулярной мимикрии *H. pylori* с развитием перекрестного иммунного ответа на антиген *H. pylori* [18–19]. В некоторых случаях имеет место отложение в тканях иммунных комплексов [19]. Однако аутоиммунный феномен не был универсальной находкой у всех пациентов с IgG4-C3.

Свидетельством аллергического компонента заболевания являются сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма) [20], которые выявляют у 40% пациентов с IgG4-C3, а также повышение Th2-зависимых цитокинов в пораженных тканях, эозинофилия и повышение сывороточного IgE у многих пациентов с IgG4-C3 [21]. Возможно, Th2-цитокины (интерлейкин-4 и др.) в совокупности с интерлейкином-10, который также обнаруживали в тканях многих пациентов с IgG4-C3, и приводят к повышенному синтезу IgG4 [22].

Другая линия исследований указывает на роль CD4+ цитотоксических Т-лимфоцитов, клональная пролиферация которых обнаружена в пораженных тканях некоторых пациентов с IgG4-C3 [23]. Интерлейкин-1, интерферон-гамма и другие цитокины, продуцируемые этими клетками, – потенциальные медиаторы фиброза, который доминирует в гистопатологии IgG4-C3.

Тем не менее не установлено, что активирует те или иные популяции Т-лимфоцитов, нет четкой связи между различными патогенетическими аспектами IgG4-C3. Этот факт затрудняет не только понимание заболевания, но и подходы к его терапии [24].

Нередко IgG4-C3 становится случайной находкой при обследовании по поводу другого заболевания, при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также при гистологическом исследовании идиопатических объемных образований [25]. У детей, по данным немногочисленных сообщений, наиболее часто бывает поражена поджелудочная железа и ткани орбиты [12]. У пациентов с поражением орбиты может наблюдаться безболезненная односторонняя или двусторонняя

псевдоопухоль, эритема и проптоз, как правило, с минимальной болезненностью. Гистологические исследования биоптатов, выполненные при идиопатическом воспалении орбит, в 42% случаев подтвердили диагноз «IgG4-C3» [26].

Учитывая явление проптоза, в патологический процесс могут вовлекаться экстраокулярные мышцы (ЭОМ) или мягкие ткани орбиты, что может вызывать боль, диплопию, ограничительное косоглазие и расширение подглазничного канала или кости. Реже наблюдается сжимающая оптическая невропатия, вызванная очаговым или диффузным опухолеподобным воспалительным инфильтратом, который может привести к частичной потере зрения, афферентному зрачковому дефекту или дефектам зрительного поля. Особенно это актуально у пациентов с поражением зрительного нерва в интраорбитальном отделе, однако потеря зрения крайне редка. В редких случаях, вызванных склеритом IgG4-C3, у пациентов может наблюдаться инъекция конъюнктив и склер с ухудшением зрения. У пациентов с внеорбитальными очагами может присутствовать системная лимфаденопатия, причем наиболее часто поражены околоушные и подчелюстные регионы [27–28].

Диагностика IgG4-C3 затруднена в связи с гетерогенностью болезни, а также низкой осведомленностью врачей. Отличительная черта IgG4-C3 – массивная лимфоплазмочитарная инфильтрация с преобладанием IgG4-позитивных клеток в пораженных тканях, обычно сопровождающаяся фиброзом, флебитом и эозинофилией. Повышение сывороточного IgG4 отмечают у двух третей пациентов. Хороший ответ на терапию стероидами также может быть диагностически значим, однако каждый из этих симптомов изолированно встречается при целом ряде других заболеваний. Именно поэтому консенсус международной междисциплинарной группы экспертов IgG4-C3 предложил диагностические критерии, основанные на совокупности клинических, лабораторных и гистологических данных [29] (табл. 1). Диагноз считается достоверным при наличии трех критериев; вероятным – при наличии критериев 1 и 3; предполагаемым – при сочетании критериев 1 и 2 [29].

Дифференциальный диагноз IgG4-C3 зависит от локализации, клинических проявлений и гистологической картины. Дифференциальная диагностика должна в первую очередь включать злокачественные опухоли, поскольку многие опухоли имеют инфильтраты, содержащие IgG4-положительные плазматические клетки. Кроме того, в список дифференциального диагноза включены доброкачественные новообразования, болезнь Кастельмана, васкулит Вегенера, синдром Шегрена и др. [14, 25, 30, 31].

Лечение IgG4-C3 условно можно разделить на индукционное, которое проводят в острой фазе забо-

левания, поддерживающее, цель которого – контроль над достигнутой ремиссией и предотвращение рецидива, и терапию рецидива в случае его возникновения [32, 33].

На сегодняшний день общепринятые препараты индукционной терапии IgG4-C3 – глюкокортикостероиды (ГКС) [20, 25]. Однако, как и при других нозологиях, у пациентов с IgG4-C3 длительное применение ГКС приводит к серьезным осложнениям, что снижает качество жизни пациентов (остеопороз с последующими компрессионными переломами позвонков, аваскулярный некроз головки бедренной кости, инфекционные осложнения, психозы, развитие стероидного ожирения, артериальной гипертензии, стероидного диабета) [33–37]. Кроме того, отмена стероидов во многих случаях приводит к развитию рецидива заболевания. Так, в группе из 563 пациентов из 17 клинических центров Японии с IgG4-C3 панкреатитом проведено ретроспективное исследование по оценке эффективности терапии ГКС: в 32% случаев после отмены ГКС рецидив отмечался в первые 6 мес.; у 56% пациентов – в течение 1 года; у 76% – в течение 2 лет; в 92% случаев рецидив возникал в течение 3 лет от момента начала терапии ГКС [38].

Вторая линия терапии – ритуксимаб, который применяется в основном при рецидиве IgG4-C3 и/или резистентности к ГКС, однако этот препарат можно использовать и для стартовой терапии [36–37].

В 2015 году завершена II фаза первого проспективного открытого исследования, посвященного оценке эффективности и переносимости ритуксимаба как терапии первой линии у пациентов с IgG4-C3. В исследование было включено 30 пациентов: 97% из них ответили на терапию к 6-му месяцу; полная ремиссия к 6-му месяцу была достигнута у 47% пациентов. Зарегистрированы 3 рецидива в период до 6 мес. и 4 рецидива – от 6 до 12 мес. после отмены терапии [38].

F. Karim и соавт. провели ретроспективный анализ терапии в группе из 25 пациентов детского воз-

раста (от 22 мес. до 17 лет) [12]. Препаратом выбора у 23 детей были ГКС. После отмены ГКС у 10 (43%) детей отмечена ремиссия; у остальных проводили подбор противорецидивной терапии с использованием микофенолата мофетила, азатиоприна, метотрексата. Ритуксимаб применяли у 4 детей с рефрактерным течением IgG4-C3 – эффект был положительным [12].

Таким образом, наряду со сложностями диагностики IgG4-C3 нерешенной остается проблема выбора безопасной и эффективной терапии заболевания, особенно у педиатрических пациентов. Представляем клинический случай IgG4-C3 у пациента 13 лет, проходившего лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в 2016–2017 годах.

### Клиническое наблюдение

Мальчик, 13 лет, в июле 2016 года обратился к офтальмологу по месту жительства в связи с жалобами на гиперемию во внутреннем углу левого глаза и слезотечение. Офтальмолог предположил диагноз «склерит, конъюнктивит». На фоне местной противовоспалительной терапии эффекта отмечено не было; наблюдалось мягкотканное разрастание в углу глаза, присоединилась боль при моргании. Выполнена биопсия образования: выявленные изменения не исключали лимфому. Иммуногистохимическое исследование не проводили.

Гистологический материал был пересмотрен в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, описана морфологическая картина диффузной инфильтрации соединительной ткани мелкими лимфоцитами с наличием очаговых скоплений эозинофилов, отмечено также скопление плазматических клеток. При иммуногистохимическом исследовании выявлена лимфоидная гиперплазия с экспрессией лимфоцитами IgG4; более 10 плазматических клеток в поле зрения экспрессировали IgG4; соотношение IgG4/ IgG – более 40% (рис. 1).

В декабре 2016 года при поступлении в отделение иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России во время физикального осмотра обращало на себя внимание наличие образования слезного мешка и конъюнктивы (плотное разрастание конъюнктивы с васкуляризацией, распространением на верхний и нижний своды), инъектирование склеры левого глаза (рис. 2 А), а также жалобы пациента на ощущение дискомфорта, боль при моргании левым глазом.

В условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку было проведено комплексное обследование: МСКТ органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) с контрастным усилением, МРТ орбит, определение концентрации сывороточных иммуногло-

Таблица 1

#### Диагностические критерии IgG4-C3

№	Диагностический критерий
1	Гистологические локальные или диффузные изменения в одном или нескольких органах с инфильтрацией IgG4-положительными плазматическими клетками (> 10 в поле зрения)
2	Концентрация IgG4 в сыворотке крови $\geq 135$ мг/дл ( $\geq 1,35$ мг/мл)
3	Характерная гистологическая картина: <ul style="list-style-type: none"> <li>● лимфоплазмочитарный инфильтрат</li> <li>● очаги «веретенообразного» фиброза</li> <li>● облитерирующий флебит</li> <li>● умеренно выраженная эозинофилия</li> </ul>

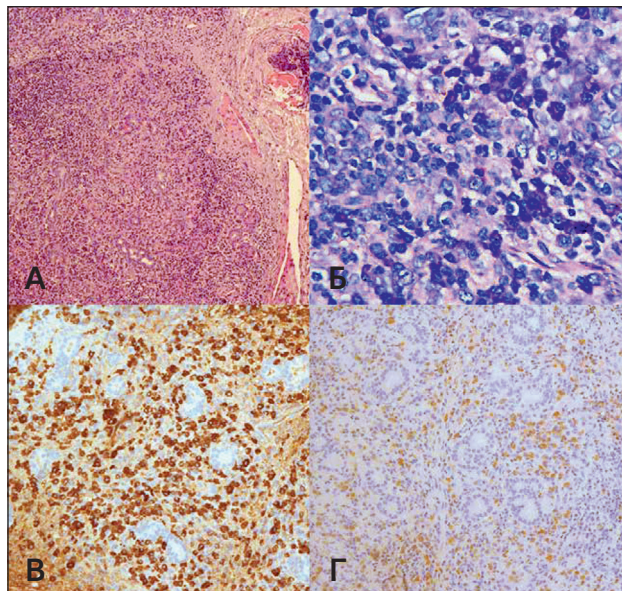


булинов (Ig), а также определение их субклассов.

По данным проведенного обследования, отклонений в лабораторных показателях не выявлено, включая определение уровня субклассов IgG (табл. 2, 3). Не выявлено также лимфаденопатии и поражения других органов. По данным МРТ орбит, выявлено опухолевидное образование по переднелатеральному контуру левого глазного яблока – неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами, размером до  $0,4 \times 0,8 \times 1,7$  см, при контрастировании однородно накапливающее парамагнетик. В левом носослезном канале отмечен измененный МР-сигнал (T2ВИ, T2ВИ

### Рисунок 1

Гистологическая картина IgG4-ассоциированного дакриoadенита: **А** – выраженная полиморфноклеточная инфильтрация и трабекулярный фиброз ткани слюнной железы с деформацией основных структур органа; окраска ГиЭ; ув.  $\times 20$ ; **Б** – среди лимфоидных скоплений и диффузного инфильтрата выявляются скопления плазматических клеток; окраска Гимза; ув.  $\times 60$ ; **В** – большинство плазматических клеток экспрессируют IgG; ув.  $\times 40$ ; **Г** – более 40% IgG-позитивных плазматических клеток экспрессируют IgG4; ув.  $\times 40$



### Рисунок 2

Динамика IgG4-C3 на фоне приема руксолитиниба: **А** – до терапии; **Б** – на 7-й день терапии; **В** – через 2 мес. терапии



*fat sat* – слабогиперинтенсивен, T1ВИ – изоинтенсивен) размером до 2,5 см (длинник по каналу)  $\times$  0,4 см (поперечный)  $\times$  0,5 см (переднезадний), при контрастировании накапливающий парамагнетик, выполняющий просвет канала (до 90%). В видимых отделах головного мозга убедительных данных за очаговые изменения МР-сигнала от серого и белого вещества не определялось (рис. 3).

Таким образом, на основании анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных, а также гистологических данных, исключив злокачественные новообразования (лимфому, аденокарциному слезной железы, рабдомиосаркому глазодвигательных мышц) и доброкачественные новообразования (каротидно-кавернозное соустье, эндокринную офтальмопатию, системные заболевания соединительной ткани – локальный вариант грануле-

Таблица 2

### Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке

Иммуноглобулин	Концентрация, г/л	Норма, г/л
Ig A	2,11	1–2,3
Ig M	1,58	0,6–2,6
Ig G	15,3	8,7–20

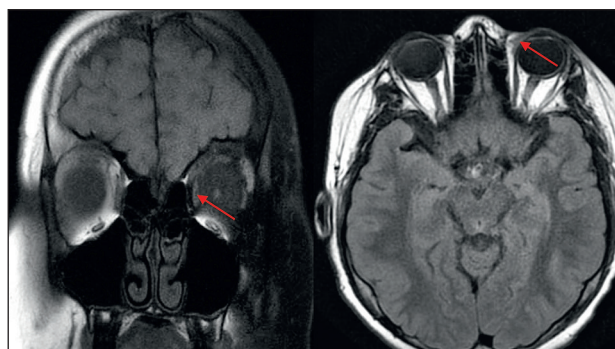
Таблица 3

### Исследование субклассов иммуноглобулина G

Субпопуляция IgG	Концентрация, г/л	Норма, г/л
G1	9,86	3,62–10,27
G2	6,03	0,81–4,72
G3	0,694	0,138–1,058
G4	0,556	0,049–1,985

### Рисунок 3

МРТ головного мозга и орбит во фронтальной и сагиттальной проекциях; стрелка указывает на опухолевидное образование по переднелатеральному контуру левого глазного яблока размером до  $0,4 \times 0,8 \times 1,7$  см



матоза с полиангиитом (Вегенера), саркоидоз), было диагностировано IgG4-С3 орбиты.

В качестве терапии предложено проведение экспериментального протокола лечения с использованием препарата ингибитора JAK-киназ – руксолитиниба (Джакави). Терапия была одобрена консилиумом специалистов; мать пациента подписала информированное согласие на проведение терапии.

На фоне инициированной терапии руксолитинибом в дозе 30 мг/сут на 7-й день отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров образования (рис. 2 Б), через 2 мес. от начала терапии размер псевдоопухоли сократился с 25 до 10 мм (рис. 2 В). На фоне проводимой терапии нежелательных явлений не отмечено. Терапия была продолжена [39].

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ**

IgG4-С3 – энigmaticное заболевание, а возможно, и группа разнородных состояний, объединенных общими признаками: отличительная гистологическая картина с фиброзом и, как следует из названия, повышением IgG4 в сыворотке и на поверхности инфильтрирующих ткани лимфоцитов/плазмочитов. Однако физиологическое значение самого IgG4 не до конца определено. На долю IgG4 приходится менее 5% общего IgG. Предполагается, что он играет роль в иммунном ответе против некоторых, как правило, не бактериальных, патогенов, а также в формировании толерантности к аллергенам. Особенности аминокислотного состава приводят к слабому связыванию IgG4 с C1q и Fcγ-рецепторами, и как следствие, он играет ограниченную роль в активации иммунной системы [40].

Другая особенность молекулы IgG4 – обмен *Fab-arm*. Дисульфидные связи между тяжелыми цепями молекулы слабее, чем в других субклассах IgG, что ведет к диссоциации и случайной рекомбинации комплексов «тяжелая + легкая цепь» между антителами разной специфичности. Фактически такие гетеробивалентные антитела функционируют как моновалентные и теряют способность образовывать иммунные комплексы [40]. Однако IgG4 способен связывать константный домен других IgG, что позволяет ему инактивировать ревматоидный фактор и, вероятно, обуславливает его противовоспалительные свойства.

## ВЫВОДЫ

Учитывая эффективность терапии IgG4-С3 с использованием руксолитиниба у данного пациента, необходимо дальнейшее изучение этого вида терапии у большего числа пациентов в целях оценки эффективности и безопасности применения ингибиторов JAK-киназ в лечении IgG4-С3.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Г.Б. Сагоян** <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

**Д.С. Абрамов** <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Е.А. Деордиева** <http://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

**Г.В. Терещенко** <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

**А.Л. Козлова** <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Эксперты IgG4-С3 сходятся во мнении, что IgG4-антитела при этом заболевании, с одной стороны, не специфичны (IgG4 может быть повышен при болезни Кастельмана, саркоидозе, эозинофильном гранулематозе), а с другой – не обуславливают патогенез IgG4-С3 и скорее являются следствием противовоспалительного иммунного ответа на первоначальный процесс. К сожалению, патомеханизмы этого первоначального процесса до конца не расшифрованы [41–42].

Данное клиническое наблюдение представляет интерес не только ввиду редкости возникновения IgG4-С3 у детей, но и в связи с использованием нового подхода к системному лечению заболевания – применением ингибитора JAK-киназ (руксолитиниба). Теоретической основой этого экспериментального вида лечения стал тот факт, что в патогенезе IgG4-С3 играет роль целый ряд цитокинов (IFN-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), способных активировать JAK-STAT (*Janus Associated Kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*) – сигнальный путь, играющий важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы [43–47].

Руксолитиниб – селективный ингибитор JAK1 и JAK2-киназ. Использование руксолитиниба приводит к блокировке передачи сигнала JAK-STAT, что, положительно, прерывает патологический каскад цитокинов при IgG4-С3. Безусловно, эффективность данного метода терапии у единичных больных [39] требует дальнейшего подтверждения на больших группах пациентов, однако в перспективе терапия ингибитором JAK-киназ может стать альтернативой ГКС, ритуксимабу и применяться как с целью индукции ремиссии, так и для ее поддержания.

## Литература

1. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1460–71.
2. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013; 48 (3): 303–14.
3. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr Theodor Billroth 1892: p. 610–30.
4. Kuttner H. Über entzündliche Tumoren der submaxillären Speicheldrüsen. Beitr Klin Chir 1896; 15: 815–34.
5. Comings D.E., Skubi K.B., Van Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884–92.
6. Okamoto T., Kamisawa A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613–25.
7. Masaki Y., Dong L., Kurose N., Kitagawa K., Morikawa Y., Yamamoto M., et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310–5.
8. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M., Suzuki C., Naishiro Y., Yamamoto H., et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335–40.
9. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T., et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (1): 1–14.
10. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., Okazaki K., et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; e358371.
11. Stone J.H., Patel V.I., Oliveira G.R., Stone J.R.I. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2012. A 60-year-old man with abdominal pain and aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2012; 367 (24): 2335–46.
12. Karim F., Loeffen J., Bramer W., Westernberg L., Verdijk R., Haden M., et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology* 2016; 14: 18.
13. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K., Horiuchi A., Hamano H., Ochi Y., et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122 (5): 1264–9.
14. Chang M.C., Chang Y.T., Tien Y.W., Lian P.C., Jan I.S., Wei S.C., et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53 (9): 1700–5.
15. Umemura T., Ota M., Hamano H., Katsuyama Y., Kiyosawa K., Kawa S. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006; 55 (9): 1367–8.
16. Umemura T., Ota M., Hamano H., Katsuyama Y., Muraki T., Arakura N., et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (3): 588–94.
17. Masaki Y., Dong L., Kurose N., Kitagawa K., Morikawa Y., Yamamoto M., et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310.
18. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9(3): 741–4.
19. Yadlapati S., Verheyen E., Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under diagnosed clinical entity. *Rheumatol Int* 2018; 38 (2): 169–77.
20. Frulloni L., Lunardi C., Simone R., Dolcino M., Scattolini C., Falconi M., et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361 (22): 2135–42.
21. Zen Y., Fujii T., Harada K., Kawano M., Yamada K., Takahira M., et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538.
22. Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 389.
23. Mattoo H., Mahajan V.S., Maehara T., Deshpande V., Della-Torre E., Wallace Z., et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 825.
24. Kalapesi F.B., Garrott H.M., Moldovan C. IgG4 Orbital Inflammation in a 5-Year-Old Child Presenting as an Orbital Mass. *Informa Healthcare USA* 2013; 32 (2): 137–40.
25. Lee C.S., Harocopos G.J., Kraus C.L., Lee A.Y., Van Stavern G.P., Couch S.M., et al. IgG4-associated orbital and ocular inflammation. *Journal of ophthalmic inflammation and infection* 2015; 5: 15.
26. Soliotis F., Mavragani C.P., Plastiras S.C., Rontogianni D., Skopouli F.N., Moutsopoulos H.M. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 724.
27. Nakano S., Takeda I., Kitamura K., Watahiki H., Iimura Y., Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23 (5): 75–9.
28. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A., et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58 (11): 1504–7.
29. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T., et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease, 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (1): 21–30.
30. Kim H.M., Chung M.J., Chung J.B. Remission and relapse of autoimmune

- pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas* 2010; 39 (5): 555–60.
31. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Ito T., Inui K., Irie H., et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49 (6): 961–70.
  32. Saeki T., Kawano M., Mizushima I., Yamamoto M., Wada Y., Nakashima H., et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84 (4): 826–33.
  33. Hirano K., Tada M., Isayama H., Yagioka H., Sasaki T., Kogure H., et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56 (12): 1719–24.
  34. Wu A., Andrew N.H., Tsirbas A., Tan P., Gajdatsy A., Selva D., et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015; 29 (1): 122–8.
  35. Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V., Stone J.H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (6): 1755–62.
  36. Hart P.A., Topazian M.P., Witzig T.E., Clain J.E., Gleeson F.C., Klebig R.R., et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62 (11): 1607–15.
  37. Della-Torre E., Campochiaro C., Bozzolo E.P., Dagna L., Scotti R., Nicoletti R., et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (10): 1934–6.
  38. Carruthers M.N., Topazian M.P., Khosroshahi A., Witzig T., Wallace Z., Hart P., et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (6): 1171–7.
  39. Kozlova A., Burlakov V., Abramov D., Sagoyan G., Shcherbina A. A case report of a pediatric patient with orbital IgG4-related disease. *PRES* 2017, RPeS-ABS-1402.
  40. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 469.
  41. Liu L.J., Chen M., Yu F., Zhao M., Wang H. IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 629.
  42. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 114.
  43. Horvath C.M. The JAK-STAT pathway stimulated by interferon gamma. *Sci STKE* 2004: 260.
  44. Frank D.A., Robertson M.S., Bonni A., Ritz J., Greenberg M. Interleukin 2 signaling involves the phosphorylation of STAT proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (17): 7779–83.
  45. Busch-Dienstfert M., Gonzalez-Rodriguez S. IL-4, JAK-STAT signaling and pain. *JAK STAT* 2013; 2 (4): e27638.
  46. Siang H., Harris M. B., Rothman P. IL4/IL13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (6 Pt. 1): 1063–70.
  47. Razdrak K., Stafford S., Alam R. The activation of the Jak-STAT1 signaling pathway by IL – in eosinophils. *J Immunol* 1995; 155 (1): 397–402.



# Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК

Ю.В. Скворцова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается ведущим осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), определяющим поражение множества органов и систем, и характеризуется комбинацией ауто- и аллоиммунной дисрегуляции, формированием иммунного дефицита и нарушением качества жизни. Частота возникновения хронической РТПХ при аллогенных ТГСК составляет 30–70% у взрослых и 15–40% у детей. Сложности в диагностике и лечении хронической РТПХ связаны с проблемами унификации оценки поражения и степени ее тяжести. В данном обзоре описаны современные воззрения на патогенез, международные критерии диагностики, представлены новые подходы к терапии данного осложнения.

**Ключевые слова:** хроническая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна, врач-гематолог, канд. мед. наук, зам. заведующего отделением ТГСК № 2 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: 8 (915) 069-3743. E-mail: yuscvo@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135

## New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Y.V. Skvortsova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Chronic GVHD remains a serious complication of allogeneic HSCT, leading to impairment of numerous organs and systems. It is characterised by the combination of auto- and alloimmune dysregulation, immunodeficiency and low quality of life. The incidence of chronic GVHD in allogeneic HSCT setting is 30–70% in adults and 15–40% in children. The problems of diagnostic and treatment of chronic GVHD are associated with poor measuring and scoring validation system. This literature review describes modern insights in chronic GVHD pathophysiology, international diagnosing criteria and new treatment approaches.

**Key words:** chronic graft-versus host disease, allogeneic HSCT.

## Correspondence:

Yulia V. Skvortsova, MD, hematologist of HSCT Department #2, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. E-mail: yuscvo@mail.ru

Одно из важнейших осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Впервые РТПХ была описана в 1955 году у облученных мышей, которым пересаживали аллогенные клетки селезенки [1]. В дальнейшем стало очевидно, что клинические проявления данного состояния – результат взаимодействия иммунологически компетентных донорских клеток с иммунокомпрометированным «хозяином» [2].

В настоящее время различают четыре категории РТПХ [3]:

- классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов;
- персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – признаки классической

острой РТПХ без отличительных симптомов хронической в течение 100 дней и более после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);

- «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (манифестация и той, и другой);
- хроническая РТПХ.

Согласно Консенсусу В03, две последние категории формируют широкую категорию хронической РТПХ, при этом «синдром перекреста» – прогностически наиболее неблагоприятный [4].

Хроническая РТПХ остается одним из наиболее тяжелых и длительно протекающих осложнений аллогенной ТГСК, способных привести к комплексу отсроченных проблем и инвалидизации, и встречается у 30–70% пациентов [5].

Хроническая РТПХ характеризуется комбинацией ауто- и аллоиммунной дисрегуляции с поражением множества органов и систем, формированием



иммунного дефицита и нарушением качества жизни. Частота ее возникновения у детей ниже, чем у взрослых: около 15–20% – при ТГСК от родственного совместимого донора и 40% – при ТГСК от неродственного донора [6–8]; при аллогенных ТГСК у взрослых – 30–70% [9]. Однако влияние хронической РТПХ на последующую жизнь у детей гораздо выше, так как страдают рост и развитие юного организма, а временной промежуток для реализации неблагоприятных последствий очень большой.

С увеличением количества альтернативных ТГСК, использованием неродственных доноров, доноров с антигенными расхождениями, при стимуляции доноров гранулоцитарным колониестимулирующим фактором хроническая РТПХ остается главной причиной летальности и заболеваемости реципиентов ТГСК [10–12]. Отличительные черты данного осложнения – лихеноидные и фибротические изменения, поражающие многие ткани и приводящие к нарушению функций. Трудности в лечении и диагностике хронической РТПХ связаны со сложностями универсальной диагностики и стадирования [13, 14]. Кроме того, долгое время не могли определиться с критериями ответа на терапию [15], в связи с чем были затруднены проведение крупных клинических исследований и доступ к новым препаратам [16]. Помимо применения глюкокортикостероидов (ГКС), терапевтические опции оставались весьма ограниченными. Только долгие доказательные исследования, включая доклинические экспериментальные модели на животных, позволили выстроить стройную патофизиологическую основу заболевания. За последние 5 лет произошел стремительный «прорыв» в понимании патогенеза и биологии хронической РТПХ, что позволяет надеяться на появление новых подходов в лечении [17–21].

После многолетних исследований и обсуждений Консенсусом ВОЗ выработаны критерии диагностики и стадирования заболевания хронической РТПХ, разработана шкала оценки степени тяжести клинических проявлений, предложены показания к лечению, критерии оценки ответа на терапию [3].

**Диагностика и классификация.** Согласно критериям Консенсуса ВОЗ [3], к диагностическим критериям относят изменения кожи – от лихеноидов до полного склерозирования, облитерирующий бронхолит и поражения полости рта по типу лейкоплакий (вовлечение кожи, легких и слизистой полости рта). Диагностическими критериями считают также поражение пищевода (стриктуры), вовлечение мышц (фасциит) и суставов (контрактуры). Важно, что данные клинические проявления могут возникнуть и до 100-го дня от момента ТГСК, иногда параллельно течению острой РТПХ. Таким образом, в диагностике наиболее важны клинические проявления, чем временной континуум.

Чаще всего хроническая РТПХ развивается на первом году после ТГСК, хотя описаны случаи возникновения ее и 7 лет спустя [22]. Диагноз «хроническая РТПХ» требует наличия как минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 1). Ранее стандартная классификация хронической РТПХ включала деление на ограниченную и экстенсивную формы. В настоящее время разработано множество прогностических индексов и изолированных факторов риска, созданы шкальные оценки степени тяжести проявлений [24, 13, 25].

Согласно Консенсусу ВОЗ, различают незначительную, умеренную и выраженную хронические РТПХ: при *незначительной* – вовлечены один-два органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах); при *умеренной* – по меньшей мере один орган или участок с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо три и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо имеется поражение легких не более 1 балла; при *выраженной* форме имеется значительная дисфункция (3 балла в каждом органе) либо поражение легких (2 балла и более). Однако в дальнейшем было показано, что такое разделение пациентов не влияет на их выживаемость, а иногда может усугублять прогноз [25]. Предложено использовать новые критерии для прогноза выживаемости и трансплантат-ассоциированной смертности. Показано, что около 15–20% пациентов с хронической РТПХ имеют неправильный диагноз и на самом деле могут страдать от поздней острой РТПХ – именно эти пациенты с поздней, персистирующей или возвратной острой РТПХ имеют гораздо худший прогноз [25]. Более тяжелое течение хронической РТПХ наблюдается также при «синдроме перекреста». В качестве предикторов прогрессии и тяжелого течения хронической РТПХ отмечают ТГСК от доноров женского пола реципиенту мужского пола и предшествующие эпизоды острой РТПХ II–IV стадии. Группа выраженной хронической РТПХ ассоциирована с низкой общей выживаемостью и более высокой летальностью [26]. В результате глобальной оценки и использования органоспецифического индекса показано, что пациенты развивают незначительную хроническую РТПХ в 10% случаев, умеренную – в 59% и выраженную – в 31%; двухлетняя общая выживаемость при этом составляет 97; 86 и 62% соответственно [13].

Консенсус ВОЗ рекомендует проводить биопсию для подтверждения диагноза при наличии отличительных

Таблица 1

**Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ [23]**

Орган или локализация	Диагностические признаки (достаточные для постановки диагноза "хроническая РТПХ")	Отличительные признаки (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие признаки острой и хронической РТПХ
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пойкилодерма</li> <li>● Лихеноиды</li> <li>● Склеротические изменения</li> <li>● Кольцевидная склеродермия</li> <li>● Склерозированные лихеноиды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Депигментация</li> <li>● Папулосквамозные поражения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нарушение потоотделения</li> <li>● Ихтиоз</li> <li>● Кератоз</li> <li>● Гипопигментация</li> <li>● Гиперпигментация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Эритема</li> <li>● Макуло-папулезная сыпь</li> <li>● Зуд</li> </ul>
Ногти		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дистрофия</li> <li>● Вертикальная исчерченность</li> <li>● Лизис ногтевых пластинок</li> <li>● Птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия)</li> <li>● Симметричная потеря ногтевых пластинок</li> </ul>		
Волосной покров		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Возобновление алопеции с/без рубцевания (спустя период роста волос после химиотерапии)</li> <li>● Потеря волос на теле</li> <li>● Шелушение, папулосквамозные участки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Истончение волос, обычно очаговое, жесткие, тусклые волосы (не связано с эндокринными и др. нарушениями)</li> <li>● Преждевременное поседение волос</li> </ul>	
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Лихеноидные проявления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ксеростомия</li> <li>● Мукоцеле</li> <li>● Атрофия слизистой</li> <li>● Псевдомембраны</li> <li>● Язвенное поражение</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гингивит</li> <li>● Мукозит</li> <li>● Эритема</li> <li>● Боль</li> </ul>
Глаза		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Сухость, зуд, боли в глазах</li> <li>● Рубцующий конъюнктивит</li> <li>● Сухой кератоконъюнктивит</li> <li>● Точечная кератопатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Фотофобия</li> <li>● Периорбитальная гиперпигментация</li> <li>● Блефарит (эритема и отек век)</li> </ul>	
Гениталии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Лихеноиды</li> <li>● Рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Эрозии</li> <li>● Трещины</li> <li>● Язвы</li> </ul>		
ЖКТ <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пищеводные спайки</li> <li>● Стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Экзокринная панкреатическая недостаточность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Анорексия</li> <li>● Тошнота</li> <li>● Рвота</li> <li>● Диарея</li> <li>● Потеря веса</li> <li>● Нарушение развития у детей</li> </ul>
Печень				<ul style="list-style-type: none"> <li>● Общий билирубин, ЩФ<sup>2</sup> в 2 раза &gt; нормы</li> <li>● АЛТ<sup>3</sup> или АСТ<sup>4</sup> в 2 раза &gt; нормы</li> </ul>
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией</li> <li>● Синдром облитерирующего бронхолита</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами (воздушные ловушки или бронхоэктазы)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией</li> <li>● Рестриктивная болезнь легких</li> </ul>	
Мышцы, фасции, суставы	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Фасциит</li> <li>● Тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии не характерны)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отек</li> <li>● Судороги в мышцах</li> <li>● Артралгия или артрит</li> </ul>	
Гемопоз и иммунные нарушения			<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тромбоцитопения</li> <li>● Эозинофилия</li> <li>● Лимфопения</li> <li>● Гипо- или гипергаммаглобулинемия</li> <li>● Аутоантитела (АИГА<sup>5</sup>, ИТП<sup>6</sup>)</li> <li>● Феномен Рейно</li> </ul>	
Другие			<ul style="list-style-type: none"> <li>● Выпоты в перикард или плевральную полость</li> <li>● Асцит</li> <li>● Периферическая нейропатия</li> <li>● Нефротический синдром</li> <li>● Миастения <i>gravis</i></li> <li>● Нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии</li> </ul>	

<sup>1</sup> ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; <sup>2</sup> ЩФ – щелочная фосфатаза; <sup>3</sup> АЛТ – аланинаминотрансфераза; <sup>4</sup> АСТ – аспартатаминотрансфераза;<sup>5</sup> АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, <sup>6</sup> ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

тельных, а не диагностических признаков, но в ряде случаев это может быть затруднительно технически (например, при фасциите или миозите). Хотя диагноз «хроническая РТПХ» преимущественно клинический, зачастую биопсия помогает в дифференциальной диагностике острой и хронической РТПХ, дифференциальной диагностике других состояний (например, рака слизистой полости рта) [21]. Главное патологическое различие острой и хронической РТПХ заключается в характере воспаления: при острой РТПХ присутствует типичный Т-клеточный инфильтрат и выраженное разрушение тканей; при хронической – изменения малоклеточны и носят фибропролиферативный характер. Подспорьем для диагностики служит обнаружение эозинофилии. Она часто встречается у детей и предшествует появлению клинических признаков хронической РТПХ [27]. Нормализация уровня эозинофилов происходит после проведения системной ИСТ. В последние годы предпринимаются попытки использовать для диагностики и оценки ответа на терапию хронической РТПХ такие биомаркеры, как растворимый BAFF, анти-ДНК-антитела, растворимый рецептор  $\alpha$  к IL-2, растворимый CD13, адипонектин, растворимый CXCL9 [28–31].

**Факторы риска.** К факторам риска хронической РТПХ относят предшествующую острую РТПХ, использование периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, трансплантации от неродственных доноров и доноров с антигенными расхождениями, трансплантации от доноров женского пола реципиенту мужского пола, отсутствие анти-тимоцитарного глобулина (АТГ) в кондиционировании и старший возраст реципиента [22]. Многие факторы риска и прогностические признаки суммированы в таблице 2.

**Патогенез хронической РТПХ.** В основе развития острой и хронической РТПХ лежат как общие, так и совершенно различные механизмы [33]. Очевидно, что в патогенезе главную роль играет комплекс иммунной патологии, включающий донорские В- и Т-клетки, а также другие клеточные популяции. Инициально происходят повреждение тканей в ре-

зультате кондиционирования и воспаление с высвобождением провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 (IL-1). Эти цитокины совместно с антигенами, образующимися в результате разрушения тканей и микробного биоценоза кишечника, приводят к активации антиген-презентирующих клеток (АПК). Активированные АПК стимулируют наивные Т-клетки донора и способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (Th1/Tc1 – ранние цитотоксические эффекторы в коже и слизистых оболочках), Т-лимфоцитов, вызывающих повреждение тканей и развитие фиброза (Th17/Tc17), а также приводят к экспансии эффекторных Т-клеток, которые опосредуют РТПХ в тканях, включая тимус, периферические лимфоидные органы, так же как кожу, печень, кишечник, легкие. В патогенез острой РТПХ вовлечены преимущественно Th1/Th17, что приводит к выраженному разрушению тканей вследствие апоптоза, но инициальные механизмы могут быть едиными для обеих патологий. Клетки Th17/Tc17, например, могут вызывать как острую РТПХ, так и склеродермический вариант хронической РТПХ [34, 35]. Т-лимфоциты Th2 и Tfh активируют В-клетки, образующие аутоантитела. Донорские NK-клетки, регуляторные Т-клетки (Tregs), регуляторные В-клетки (Bregs) и макрофаги играют важную роль в развитии как острой, так и хронической РТПХ. Для последней более характерно взаимодействие Т- и В-лимфоцитов с преобладанием роли В-клеток.

Известно, что хроническую РТПХ инициируют наивные Т-клетки, дифференцирующиеся из провоспалительных Th17 цитотоксических Т-хелперов и фолликулярных Т-хелперов Tfh с последующим повреждением тимуса и нарушением презентации антигенов донора в периферических тканях. Это приводит к патологической активации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, которые совместно производят клетки, секретирующие антитела. Дисфункция тимуса способствует формированию аутореактивных и аллореактивных Т-клеток. Главный медиатор и предиктор патологических изменений, особенно в

Таблица 2

**Факторы риска и прогностические факторы хронической РТПХ**  
(адаптировано из *Socié G, et al. 2014*) [21, 32]

Критерий	Факторы риска
Установленные факторы риска	Предшествующая острая РТПХ, HLA-различия, возраст донора и реципиента, реплегия Т-клеток, донор женского пола у реципиента мужского пола, пуповинная кровь в качестве источника ГСК, вирусные инфекции, режим кондиционирования
Факторы неблагоприятного прогноза	Тромбоцитопения, характер начала заболевания (прогрессирующая или «синдром перекреста»), экстенсивное вовлечение кожи, повышенный билирубин, вовлечение легких, диарея, снижение общего статуса





вания достоверно снижал частоту и выраженность хронической РТПХ [50–52]. Обещающими выглядят результаты исследования ритуксимаба в профилактике РТПХ [53, 54]. Эффективным в профилактике хронической РТПХ признано использование антител к Т-клеткам в кондиционировании (АТГ или алемтумаб) [55, 56], а также назначение высоких доз циклофосфамида на 3-й и 4-й дни после ТГСК [57, 58]. Эти данные подтверждают, что патофизиологические механизмы развития хронической РТПХ запускаются на самых ранних сроках от ТГСК, несмотря на то, что клинические проявления возникают месяцы спустя.

Задача лечения хронической РТПХ, как и любого хронического заболевания, – улучшение состояния пациента путем уменьшения выраженности симптомов, контроля над активностью заболевания, а также предупреждение развития необратимых изменений и инвалидизации, минимизация токсических эффектов терапии. Дальнесрочная задача – создание иммунологической толерантности, позволяющей отменить ИСТ без риска возврата симптомов. В лечении должна принимать участие целая команда: врач-трансплантолог, смежные специалисты, медицинские сестры, пациент и его семья, нутрициологи, психологи, реабилитологи, социальные работники.

**Критерии для начала системной терапии** хронической РТПХ определены Консенсусом ВОЗ – это балльная оценка поражения  $> 2$  в одном органе; вовлечение трех и более органов; любое вовлечение легких; умеренная хроническая РТПХ с факторами высокого риска (количество тромбоцитов  $< 100\,000/\text{мл}$ ; гипербилирубинемия; применение иммуносупрессантов на момент развития хронической РТПХ) [23, 3]. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 1 год. При легких лимитированных формах хронической РТПХ назначают топические препараты. Топические препараты всегда добавляются и к системной терапии [59].

На протяжении многих лет основой лечения хронической РТПХ были ГКС, использовали также множество иммуносупрессивных препаратов, УФ-терапию, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), но желаемой эффективности достигнуть не удавалось [60]. При этом количество рандомизированных исследований по инициальной терапии хронической РТПХ невелико, и лишь в одном из них показано явное преимущество [61] лечения циклоспорином в комбинации с ГКС, позволившее снизить длительность терапии ГКС и уменьшить частоту аваскулярных некрозов. В настоящее время общим подходом является применение ингибиторов кальциневрина в комбинации с преднизолоном в инициальной дозе  $1\text{ мг/кг/сут}$  [62, 59]. В такой дозе ГКС принимают как минимум 2 недели с последующим постепенным (за 2–3 мес.) переходом на альтернирующую схему

приема –  $0,3\text{--}0,5\text{ мг/кг}$  по преднизолону в сутки, через день. Такая схема приема ГКС позволяет устранить многие его побочные эффекты, неминуемые при ежедневном приеме, – прибавку в весе, снижение костной плотности, диабет, артериальную гипертензию, перепады настроения, формирование катаракты, повышенный риск инфекций. Эта схема необходима также для поддержания адекватной функции надпочечников и облегчения процесса восстановления их функции после завершения терапии ГКС. Одно из недавних проспективных исследований рекомендует проводить снижение дозы ГКС до  $0,2\text{--}0,25\text{ мг/кг}$  в день или  $0,4\text{--}0,5\text{ мг/кг}$  через день и продолжить такую схему на протяжении 3 мес. от момента начала терапии [63]. Желательно остановиться на минимальной дозе ГКС, достаточной для контроля над проявлениями РТПХ. После достижения эффекта от лечения (полный ответ или очень хороший частичный ответ) системная терапия сохраняется 3 мес., далее происходит постепенная отмена препаратов – начинают с того лекарства, токсические эффекты которого наиболее выражены. Чаще всего постепенно снижают и отменяют преднизолон, и лишь затем ингибиторы кальциневрина и/или ММФ. Снижение дозы ГКС – своего рода искусство, которое требует глубокого клинического понимания пациента. Самые быстрые схемы предлагают снижение на 20–30% каждые 2 недели; чем ниже доза ГКС, тем медленнее должно происходить снижение. Каждая ступень снижения дозы ГКС должна осуществляться после тщательного физикального осмотра пациента. При возвращении симптомов РТПХ дозу преднизолона повышают на две ступени и сохраняют ежедневный прием в течение 2–4 недель, далее переходят на альтернирующую схему и только после этого рассматривают варианты снижения дозы. Лечение должно продолжаться как минимум 3 мес. перед повторной попыткой снизить дозу. Циклы снижения и повторных эскалаций доз ГКС можно проводить до достижения минимальной дозы –  $0,1\text{ мг/кг/сут}$ . На этом этапе требуется назначение заместительной терапии гормонами коры надпочечников. Прием преднизолона может быть прекращен как минимум после 4 недель терапии в дозе  $0,1\text{ мг/кг}$ , через день. У некоторых пациентов снижение даже таких низких доз может приводить к обострению процесса, в таком случае рекомендуется оставить лечение низкими дозами на протяжении года и более [10]. Таким образом, средняя длительность терапии хронической РТПХ составляет от 2 до 3 лет. Главное в период формирования иммунной толерантности – предупреждение иммунно-опосредованных реакций и инфекционных осложнений. К сожалению, механизмы формирования толерантности до сих пор не ясны.

Около 50–60% пациентов требуют усиления ИСТ хронической РТПХ на протяжении 2 лет от момента

начала системного лечения [64, 65]. Ухудшение клинического состояния со стороны пораженного органа, вовлечение в процесс нового органа, отсутствие улучшения после 1 мес. терапии, невозможность снизить дозу преднизолона менее 1 мг/кг/сут в течение 2 мес. лечения либо выраженная токсичность проводимой ранее терапии являются **показаниями к терапии второй линии** [59]. К сожалению, консенсус по терапии второй линии не достигнут, в большинстве случаев ее подбирают эмпирическим путем, руководствуясь опытом лечащего врача с учетом риска токсических эффектов и коморбидных состояний. Принимая во внимание результаты существующих рандомизированных исследований, наиболее часто терапия включает в себя ЭКФ, ММФ, ритуксимаб, сиролimus или иматиниб [66–69]. Опции и их эффективность представлены в *таблицах 3, 4*. Обнаделяющие результаты показывают ЭКФ и ритуксимаб, особенно у пациентов с экстенсивной РТПХ с поражением кожи и полости рта. Так, при примене-

нии ЭКФ у детей с экстенсивной хронической РТПХ (процедуру проводят 2 дня подряд, один раз в неделю в течение 2 мес.; далее 1 раз в 2 недели, 2 мес.; далее 1 раз в мес., еще 3 и более мес.) частота ответа составила 78% с возможностью начать снижение ГКС у 67% пациентов [70]. Бесспорное преимущество метода – отсутствие значимых побочных эффектов. Отлаженные руководства позволяют легко проводить данную терапию у детей [71, 72].

Группа *Dana-Farber* представила новый подход с использованием низких доз IL-2 у ограниченного количества пациентов с прогрессирующим процессом [73]. Результаты демонстрировали яркие иммунологические данные об изменении гомеостаза Treg, включая увеличение пролиферации, экспорта из тимуса, и повышении резистентности к апоптозу параллельно с минимальным подобным воздействием на обычные Т-клетки [74].

Изучение патофизиологических механизмов хронической РТПХ открыло новые горизонты в лечении. Новые терапевтические подходы нацелены на деплецию наивных Т-клеток (удаление наивных  $\alpha/\beta$ -Т-клеток с помощью магнитных антител на аппарате *Clinimacs* либо деплеция аллореактивных Т-лимфоцитов путем посттрансплантационного введения циклофосфамида) [76–78], подавление терминальных стадий развития Th17/Tfh-клеток с помощью малых молекул ROR $\gamma$ t [79], ингибирование интерлейкина-17/21, ингибирование киназ, ингибирование STAT3, восстановление регуляторных Т-клеток [80–82] и ингибирование КСФ-1 (фактора роста кератиноцитов), защиту тимуса. В настоящее время с целью экспансии Treg активно используют низкие дозы IL-2 *in vivo* [83]. Терапия, направленная на поврежденные В-клетки, включает в себя анти-CD20 моноклональные антитела, которые снижают выраженность проявлений хронической РТПХ, однако в большей степени при превентивном назначении, до формирования активно продуцирующих антитела плазмобластов и плазматиков [53, 84]. Перспективны в лечении препараты, подавляющие В-клеточную активацию (без или совместно с Т-клетками), дифференцировку и интеграцию в герминативные центры путем ингибирования киназ (Syk-киназы – фостаматиниб; киназы Брутона – ибрутиниб; Rho-ассоциированной киназы – KD025, Янус-киназы-1 – руксолитиниб) [85–89].

С целью воздействия на финальную стадию нарушенного В-клеточного ответа и деплецию плазматиков создан препарат *бортезомиб* – ингибитор протеосом, который показал свою эффективность в исследованиях на животных и в ранних клинических исследованиях [90]. И наконец, возможно оказывать влияние на макрофаги путем предупреждения их дифференцировки и выживания в тканях через

Таблица 3

**Препараты, используемые в лечении хронической РТПХ второй линии**  
(*Inamoto Y., et al., 2011, адаптировано*) [60]

Лечение	% общего ответа	Выживаемость
Экстракорпоральный фотоферез	65–70	70–78% к 1 году
Ритуксимаб	66–86	72% к 1 году
Иматиниб	22–79	75–84% к 1,5 года
Пентостатин	53–56	34–60% к 1–3 годам
Мезенхимальные стволовые клетки	50–74	78% к 2 годам
Микофенолата мофетил	26–64	67–96% к 1 году
Ингибитор mTOR (рапамицин)	76	72% к 3 годам
Интерлейкин-2	52	Нет данных
Другие виды терапии: ингибиторы кальциневрина, высокие дозы метилпреднизолона, метотрексат, талидомид, гидроксихинолон, клофазимин, торакоабдоминальное облучение, алефацепт, инфликсимаб, этанерцепт	20–82% ответов	

Таблица 4

**Лечение стероид-рефрактерной хронической РТПХ**

(Apperly J., et al. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation) [75]

Препарат	Побочные эффекты	Комментарии
Высокие дозы ГКС	Остеопороз, аваскулярные некрозы, диабет	Хороший эффект, но множество побочных явлений
ЭКФ	Требуется венозный доступ	Позволяет снижать дозу ГКС, безопасный профиль
Сиролимус	Гиперлипидемия, сыпь, нарушение функции почек, инфекции, тромботическая микроангиопатия	Повышенный риск тромботической микроангиопатии при совместном применении с ингибиторами кальциневрина, низкая эффективность при тромбоцитопении, требует частого мониторинга
Такролимус	Почечная токсичность, артериальная гипертензия	Позволяет снизить дозу ГКС, применение ограничено функцией почек
Микофенолата мофетил	Тошнота, диарея, нейтропения	Повышение риска реактивации вирусов, позволяет снизить дозу ГКС, гастроинтестинальная токсичность
Пентостатин	Цитопении, риск инфекций	Результаты лучше у детей, с осторожностью применять при нарушении функции костного мозга, вызывает длительное снижение иммунитета
Метотрексат	Цитопении	Ответ лучше при поражении кожи и слизистых, позволяет снижать дозу ГКС
Иматиниб	Задержка жидкости	Результаты лучше при склеротическом поражении кожи, потенциально эффективен при облитерирующем бронхите
Талидомид	Нейротоксичность, седативный эффект, запоры	Может быть использован при рецидиве множественной миеломы
Азатиоприн	Цитопении, риск инфекций	Повышает риск развития рака полости рта
Ретиноиды	Кожная токсичность, гиперлипидемия	Эффективны при склеротических поражениях кожи
Анти-CD20	Риск инфекций	Эффективен при аутоиммунных проявлениях, поражении кожи и мышц
Анти-CD52	Риск инфекций	Терапия «отчаяния»

ингибирование рецептора CSF-1R или путем ингибирования TGFβ [39, 91]. Основные современные препараты, проходящие клинические исследования в лечении хронической РТПХ, представлены в таблице 5.

Оценка ответа хронической РТПХ на терапию осуществляется согласно критериям ВОЗ 2014 года с учетом балльной системы (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) [93].

Основной прогресс в лечении хронической РТПХ за последние 30 лет был связан с улучшением со-

проводительной терапии [93, 94]. Соответствующими рабочими группами при ВОЗ созданы специальные руководства по ведению данных пациентов, включая лечение симптомов, рекомендации для больных, профилактические мероприятия и должный мониторинг. Особое внимание уделено топической терапии, представленной в рекомендациях онлайн (<http://asbmt.affiniscape.com/associations/11741/files/DispensaryGuidelines.pdf>).

Основные компоненты сопроводительной терапии – в таблице 6.

Таблица 5

## Новые препараты в лечении хронической РТПХ (Im A., et al., 2017, адаптировано) [92]

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты	Дозы	Текущие клинические исследования
<b>Блокирование активации Т-клеток и продукции цитокинов</b>				
Ингибиторы JAK: <b>Руксолитиниб</b> <b>Пакритиниб</b> <b>Барицитиниб</b>	Ингибирование сигнального пути JAK/STAT провоспалительных цитокинов; снижение Th1, Th17, экспрессии цитокинов	<b>Руксолитиниб</b> – миелосупрессия, нарушение функции печени, повышение холестерина <b>Пакритиниб</b> – меньше вызывает тромбоцитопению, диарея, тошнота, рвота <b>Барицитиниб</b> – миелосупрессия, инфекции, нефротоксичность, повышение холестерина	<b>Руксолитиниб</b> 5–10 мг ежедневно внутрь <b>Пакритиниб</b> не установлены <b>Барицитиниб</b> 2–4 мг ежедневно внутрь	<b>Руксолитиниб</b> лечение миелофиброза (2011) и истинной полицитемии (2014) <b>Пакритиниб</b> фаза 3 лечения миелофиброза <b>Барицитиниб</b> фаза 3 лечения ревматоидного артрита
Ингибиторы протеасом: <b>Бортезомиб</b> <b>Карфилзомиб</b> <b>Иксазомиб</b>	Деплеция аллореактивных Т-клеток, сохранение Treg, ослабление эффекта IL-6-опосредованной Т-клеточной дифференцировки, ингибирование АПК путем влияния на TLR4-опосредованную активацию, снижение уровней BAFF и В-клеток герминативных центров	<b>Бортезомиб</b> – периферическая нейропатия, астения, диарея, тошнота, запор, миелосупрессия, реактивация HZV; у пациентов с хронической РТПХ – нейропатия, инфекция, тромбоцитопения <b>Карфилзомиб</b> – кардиотоксичность, диарея, тошнота, миелосупрессия, одышка, лихорадка <b>Иксазомиб</b> – диарея, запор, тошнота, сыпь, периферическая нейропатия, миелосупрессия	<b>Бортезомиб</b> 1,3 мг/м <sup>2</sup> , п/к, дни: 1, 8, 15, 22 (ГКС – 0,5–1 мг/кг/сут) при рефрактерности – 0,2 мг/м <sup>2</sup> , п/к, еженедельно, возможно повышение дозы до 0,2 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в нед. <b>Карфилзомиб</b> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1, далее 36 мг/м <sup>2</sup> в/в дни 8 и 15 <b>Иксазомиб-2</b> 2, 3–4 мг внутрь, дни 1, 8, 15 из 28-дневного цикла	<b>Бортезомиб</b> лечение множественной миеломы (2003) и мантийно-клеточной лимфомы (2006) <b>Карфилзомиб</b> лечение рецидива/рефрактерной множественной миеломы (2015) <b>Иксазомиб</b> лечение рецидива/рефрактерной множественной миеломы (2015)
Модуляторы рецептора S1P: <b>Финголимоид</b> <b>Понезимоид</b>	Ингибирование миграции Т-клеток из лимфоидных органов к тканям-мишеням или вторичным лимфоидным органам, редукция Т-клеток CD11c+, CD4+, CD8+ селезенки	<b>Финголимоид и понезимоид</b> – лимфопения, брадикардия, одышка/снижение FEV1, повышение трансаминаз, макулярный отек, головная боль, отеки	<b>Понезимоид</b> 5–20 мг внутрь ежедневно	<b>Финголимоид</b> лечение множественного склероза (2010)
Белки-аналоги CTLA4-Ig: <b>Абатацепт</b> <b>Белатацепт</b>	Ингибирование Т-клеточной стимуляции путем блокирования связывания CD28 с лигандами CD80 и CD86	<b>Абатацепт</b> – потенциально повышение риска инфекций <b>Белатацепт</b> – инфекции, лихорадка, анемия, запор, диарея, гипертония, инфекции мочевыводящих путей, отеки, риск ПТЛПЗ и вирусной реактивации	<b>Абатацепт</b> 3–10 мг/кг в/в каждые 2–4 нед.	<b>Абатацепт</b> лечение ревматоидного артрита (2005) <b>Белатацепт</b> предотвращение острого отторжения у больных после пересадки почки (2011)
<b>Деплетирование и дезактивация В-клеток</b>				
Ингибиторы ВТК и ИТК: <b>Ибрутиниб</b>	Ингибирование ВТК и последующего В-клеточного сигналирования, снижение пролиферации и выживаемости В-клеток; ингибирование ИТК и последующего Th1/Th17 сигналирования, снижение пролиферации и выживаемости Т-клеток	<b>Ибрутиниб</b> – утомляемость, тошнота, миелосупрессия, инфекции, отеки, сыпь, мышечно-скелетные боли, кровотечения у пациентов с антикоагулянтами, лимфоцитоз	<b>Ибрутиниб</b> 420 мг внутрь ежедневно	<b>Ибрутиниб</b> лечение хронического лимфолейкоза (2011), рефрактерной мантийно-клеточной лимфомы (2013), макроглобулинемии Вальденстрема (2015)
Ингибиторы Syk: <b>Фостаматиниб</b> <b>Энтосплетиниб</b>	Ингибирование сигнального пути Syk, снижение антиген-активированной пролиферации В-клеток, повреждение АПК и перемещения лимфоцитов	<b>Фостаматиниб</b> – гипертония, диарея, тошнота, утомляемость, инфекции, нейтропения <b>Энтосплетиниб</b> – утомляемость, тошнота, диарея, снижение аппетита, запор, кашель, головная боль	<b>Фостаматиниб</b> 100–150 мг внутрь ежедневно и 100 мг внутрь 2 раза в день <b>Энтосплетиниб</b> 800 мг внутрь 2 раза в день ежедневно	<b>Фостаматиниб</b> фаза 3 лечения ревматоидного артрита
<b>Воздействие на нелимфоцитарные мишени</b>				
Ингибиторы нейтрофильной эластазы (NE): <b>AZD9668</b>	Ингибирование NE – цитотоксической протеазы в тканях легких, ассоциированной с нейтрофильным воспалением легочной ткани (при облитерирующем бронхиолите)	<b>AZD9668</b> – головная боль, назофарингит, повышение трансаминаз	<b>AZD9668</b> 60–240 мг внутрь 2 раза в сутки	Нет
Ингибиторы Hedgehog: <b>Висмодегиб</b> <b>Сонидегиб</b>	Ингибирование пути Hedgehog, активной при склеродермической форме РТПХ	<b>Висмодегиб</b> – мышечные спазмы, потеря волос, снижение веса, тошнота, диарея, утомляемость, изменения вкуса <b>Сонидегиб</b> – мышечные проявления (спазмы, боли, повышение КФК), повышение креатинина, алоpecia, изменения вкуса, утомляемость, тошнота, диарея, снижение аппетита	<b>Висмодегиб</b> 150 мг ежедневно внутрь <b>Сонидегиб</b> 200 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг ежедневно внутрь	<b>Висмодегиб</b> лечение базально-клеточного рака (2012) <b>Сонидегиб</b> лечение базально-клеточного рака (2015)



Таблица 6

**Сопроводительная терапия у больных хронической РТПХ**

Симптом	Лечение
Поражение кожи	Защита от УФ <sup>1</sup> , отмена фотосенсибилизирующих препаратов, увлажняющие и питательные кремы и мази, топические ГКС и ингибиторы кальциневрина, гипербарическая оксигенация, для снятия зуда – габапентен, при ulcerации – антимикробные и ранозаживляющие мази
Синдром «сухого глаза»	Ношение темных очков Искусственные слезы, капли и гели, увлажняющие переднюю камеру глаза Капли и гели с ГКС и циклоспорином А Лигирование слезных протоков Использование специальных увлажняющих склеральных линз Топические анальгетики и антимикробные мази
Кератит	Протезирование глазной поверхности с помощью окулярной экосистемы (PROSE)
Патология полости рта – сухость, изъязвления, гингивит	Полоскание топическими стероидами (дексаметазоном), ингибиторами кальциневрина, антисептиками Применение заживляющих мазей, обезболивающих (растворы лидокаина) Стимуляция слюноотделения
Поражение влагалища	Топические стероиды, дилатационная терапия, хирургическое лечение синехий и облитерации ЗГТ <sup>2</sup> , лечение грибковой и бактериальной инфекции, исключение химического воздействия (мыло)
Сухость всех слизистых	Лечение препаратами, увеличивающими слюноотделение (холиномиметики), – цевимелин (Глиатилин) или пилокарпин
Бронхообструктивный синдром	Ингаляции с ГКС и бронхомиметиками, азитромицин, монтелукаст, кислородотерапия
Профилактика инфекций, вызванных: инкапсулированными бактериями, пневмоцистой, грибковой флорой, герпетическими вирусами (особенно <i>Herpes zoster</i> , CMV) при IgG < 400 мг/дл	Антибиотики Триметоприм сульфаметоксазол, пентамидин, дапсон Противогрибковые препараты Противовирусные препараты, мониторинг CMV <sup>3</sup> ВВИГ <sup>4</sup>
Снижение костной плотности	Препараты кальция – 1500 мг/день, витамин Д – 1000 МЕ/день, бисфосфонаты Денситометрия ежегодно
Аваскулярные некрозы	MPT <sup>5</sup> ежегодно
Патология ЖКТ	Диета Терапия ферментами поджелудочной железы Лечение гастроэзофагеального рефлюкса, антациды Урсодеоксихолиевая кислота Топические ГКС
Нарушение обмена на фоне терапии ГКС Катаболизм Миопатия Контрактуры Склеродермия или фасциит	Сбалансированная диета, ограничение сладкого и соли, большие объемы жидкости, ПЭП <sup>6</sup> , питание через гастростому. Ежедневная лечебная физкультура – минимум 30 мин в день Стретчинг Массаж глубоких тканей
Миопатия Контрактуры Склеродермия или фасциит	Ежедневная лечебная физкультура – минимум 30 мин в день Стретчинг Массаж глубоких тканей
Гематологическая токсичность	Стимуляция гемопоэза Высокие дозы ВВИГ
Неврологические нарушения	Проведение лечебной физкультуры и физиотерапии, лечение нейропатического синдрома трициклическими антидепрессантами, противосудорожными. Использование тренажеров, в ряде случаев – хирургическое лечение. Мониторинг уровня ингибиторов кальциневрина, профилактика судорог (мониторинг уровня электролитов, артериального давления, противосудорожных препаратов). ЭЭГ <sup>7</sup> – мониторинг при риске развития нейротоксичности
Нарушение настроения, адаптации	Консультации психолога, психотерапевта, психиатра, социального работника

<sup>1</sup> УФ<sup>1</sup> – ультрафиолетовое облучение; <sup>2</sup> ЗГТ – заместительная гормональная терапия; <sup>3</sup> CMV – цитомегаловирус; <sup>4</sup> ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;<sup>5</sup> MPT – магнитно-резонансная томография; <sup>6</sup> ПЭП – парентеральное питание; <sup>7</sup> ЭЭГ – электроэнцефалография.

Сложность лечения хронической РТПХ требует обязательного мультидисциплинарного подхода. В целях своевременной постановки диагноза и раннего начала терапии, предупреждения развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизации необходимо проведение систематической, тщательной оценки органов и систем пациентов. Это помогает также при оценке ответа на терапию и определении дальнейшей стратегии лечения.

**Прогноз и длительность терапии.** Около 50% пациентов выздоравливают спустя 7 лет от начала проведения системной терапии, что проявляется исчезновением или стабилизацией симптомов и возможностью отмены ИСТ. Приблизительно 10% пациентов продолжают системное лечение еще около 7 лет; оставшиеся 40% имеют рецидивы основного заболевания или умирают вследствие хронической РТПХ, сопутствующих инфекций и токсичности терапии [95]. Более частое использование стволовых клеток периферической крови в качестве источника ГСК привело к серьезным изменениям в хронической РТПХ: возрастанию ее встречаемости, повышению риска развития фасциита и фибротических изменений в коже и суставах, удлинению интервала, необходимого для разрешения симптомов, формирования иммунологической толерантности и отмены ИСТ [96]. Средняя длительность системного лечения хронической РТПХ составляет около 2 лет после трансплантации костного мозга и около 3,5 лет после трансплантации стволовых клеток периферической крови. Факторами, определяющими прогноз, в разные годы признаны были: оценка по шкале Карновского или Ланского, диарея, потеря веса, вовлечение кожи и слизистой полости рта [24], а также обширное поражение кожи, прогрессирующее из острой РТПХ начало и тромбоцитопения [97]. Выживаемость детей с хронической РТПХ выше, чем таковая у взрослых, однако исследований долгосрочного прогноза в детской популяции недостаточно. В настоящее время проводится несколько крупных проспективных исследований для оценки заболеваемости и смертности детей от хронической РТПХ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая РТПХ остается ведущим осложнением аллогенной ТГСК, определяющим поражение множества органов и систем. Большое значение имеют меры, направленные на профилактику хронической РТПХ, а также проведение адекватного мониторинга пациентов в отсроченном от ТГСК периоде с целью раннего выявления данного осложнения. Подход к терапии определяется видом хронической РТПХ, степенью поражения, наличием прогностически неблагоприятных факторов, а также ответом на лечение первой линии. Современные знания о патогенезе данного осложнения позволяют использовать новые таргетные препараты в его лечении. Для эффективного проведения терапии чрезвычайно важны глубокое знание вопроса, своевременная диагностика первых проявлений хронической РТПХ, адекватная оценка ответа на терапию, последовательность действий, достаточный клинический опыт врача, а также терпение и исполнительность со стороны пациента и его семьи. В лечении больных с хронической РТПХ необходим мультисистемный подход с привлечением различных специалистов медицинских, реабилитационных и социальных структур.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Ю.В. Скворцова <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

## Литература

1. Barnes D.W., Loutit J.F. The radiation recovery factor: preservation by the Polge-Smith-Parkes technique. *J Natl Cancer Inst* 1955; 15 (4): 901–5.
2. Billingham R.E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966–1967; 62: 21–78.
3. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
4. Pidala J., Vogelsang G., Martin P., Chai X., Storer B., Pavletic S., et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment,

- and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica* 2012; 97 (3): 451–8.
5. Lee S.J., Flowers M.E. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 134–41.
  6. Rocha V., Wagner J.E.Jr, Sobocinski K.A., Klein J.P., Zhang M.J., Horowitz M.M., Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1846–54.
  7. Eapen M., Rubinstein P., Zhang M.J., Stevens C., Kurtzberg J., Scaradavou A., et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007; 369 (9577): 1947–54.
  8. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R., Camitta B.M., DeSantes K.B., Goyal R.K., et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (26): 4326–32.
  9. Arora M., Klein J.P., Weisdorf D.J., Hassebroek A., Flowers M.E., Cutler C.S., et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood* 2011; 117 (24): 6714–20.
  10. Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (4): 606–15.
  11. Martin P.J., Counts G.W.Jr., Appelbaum F.R., Lee S.J., Sanders J.E., Deeg H.J., et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1011–6.
  12. Wingard J.R., Majhail N.S., Brazauskas R., Wang Z., Sobocinski K.A., Jacobsohn D., et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29 (16): 2230–9.
  13. Arai S., Jagasia M., Storer B., Chai X., Pidala J., Cutler C., et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood* 2011; 118 (15): 4242–9.
  14. Jacobsohn D.A., Kurland B.F., Pidala J., Inamoto Y., Chai X., Palmer J.M., et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2012; 120 (13): 2545–52.
  15. Shulman H.M., Cardona D.M., Greenson J.K., Hingorani S., Horn T., Huber E., et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (4): 589–603.
  16. Martin P.J., Lee S.J., Przepiorka D., Horowitz M.M., Koreth J., Vogelsang G.B., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (8): 1343–59.
  17. Blazar B.R., Murphy W.J., Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (6): 443–58.
  18. Chu Y.W., Gress R.E. Murine models of chronic graft-versus-host disease: insights and unresolved issues. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (4): 365–78.
  19. Schroeder M.A., DiPersio J.F. Mouse models of graft-versus-host disease: advances and limitations. *Dis Model Mech* 2011; 4 (3): 318–33.
  20. Shlomchik W.D., Lee S.J., Couriel D., Pavletic S.Z. Transplantation's greatest challenges: advances in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (1 Suppl 1): 2–10.
  21. Socié G., Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 124 (3): 374–84.
  22. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9.
  23. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56.
  24. Lee S.J., Klein J.P., Barrett A.J., Ringden O., Antin J.H., Cahn J.Y., et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002 Jul 15; 100 (2): 406–14.
  25. Arora M., Nagaraj S., Witte J., DeFor T.E., MacMillan M., Burns L.J., Weisdorf D.J. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (2): 149–53.
  26. Moon J.H., Sohn S.K., Lambie A., Ellis L., Hamad N., Uhm J., et al. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD) according to overall and GVHD-specific survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (4): 556–63.
  27. Jacobsohn D.A., Schechter T., Seshadri R., Thormann K., Duerst R., Kletzel M. Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. *Transplantation* 2004; 77 (7): 1096–100.
  28. Shultz K. Pathophysiology of chronic graft versus host disease. In: Vogelsang B, Pavletic S, eds. *Chronic Graft-Versus-Host Disease: Interdisciplinary Management*. Vol. 1 New York, NY: Cambridge University Press; 2009: 17–30.
  29. Fujii H., Cuvelier G., She K., Aslani-an S., Shimizu H., Kariminia A., et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host

- disease: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111 (6): 3276–85.
30. Nakasone H., Binh P.N., Yamazaki R., Tanaka Y., Sakamoto K., Ashizawa M., et al. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood* 2011; 117 (12): 3469–72.
  31. Kitko C.L., Levine J.E., Storer B.E., Chai X., Fox D.A., Braun T.M., et al. Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis. *Blood* 2014; 123 (5): 786–93.
  32. Palmer J.M., Lee S.J., Chai X., Storer B.E., Flowers M.E., Schultz K.R., et al. Poor agreement between clinician response ratings and calculated response measures in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (11): 1649–55.
  33. MacDonald K.P., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 2017; 129 (1): 13–21.
  34. Yi T., Chen Y., Wang L., Du G., Huang D., Zhao D., et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 114 (14): 3101–12.
  35. Carlson M.J., West M.L., Coghill J.M., Panoskaltsis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations. *Blood* 2009; 113 (6): 1365–74.
  36. Serody J.S., Hill G.R. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (1 Suppl): S56–61.
  37. Jin H., Ni X., Deng R., Song Q., Young J., Cassady K., et al. Antibodies from donor B cells perpetuate cutaneous chronic graft-versus-host disease in mice. *Blood* 2016; 127 (18): 2249–60.
  38. Miklos D.B., Kim H.T., Miller K.H., Guo L., Zorn E., Lee S.J., et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105 (7): 2973–8.
  39. Alexander K.A., Flynn R., Lineburg K.E., Kuns R.D., Teal B.E., Olver S.D., et al. CSF-1-dependant donor-derived macrophages mediate chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014; 124 (10): 4266–80.
  40. Svegliati S., Olivieri A., Campelli N., Luchetti M., Poloni A., Trappolini S., et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 110 (1): 237–41.
  41. Erbel C., Akhavanpoor M., Okuyucu D., Wangler S., Dietz A., Zhao L., et al. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol* 2014; 193 (9): 4344–55.
  42. Sage P.T., Sharpe A.H. T follicular regulatory cells. *Immunol Rev* 2016; 271 (1): 246–59.
  43. Zorn E., Kim H.T., Lee S.J., Floyd B.H., Litsa D., Arumugarajah S., et al. Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 106 (8): 2903–11.
  44. Matsuoka K., Kim H.T., McDonough S., Bascug G., Warshauer B., Koreth J., et al. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Invest* 2010; 120 (5): 1479–93.
  45. Leveque-El Mouttie L., Koyama M., Le Texier L., Markey K.A., Cheong M., et al. Corruption of dendritic cell antigen presentation during acute GVHD leads to regulatory T-cell failure and chronic GVHD. *Blood* 2016; 128 (6): 794–804.
  46. de Masson A., Bouaziz J.D., Le Buanec H., Robin M., O'Meara A., Parquet N., et al. CD24(hi)CD27+ and plasma-blast-like regulatory B cells in human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (11): 1830–9.
  47. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9 (4): 215–33.
  48. Inamoto Y., Martin P.J., Chai X., Jagasia M., Palmer J., Pidala J., et al. Chronic GVHD Consortium. Clinical benefit of response in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (10): 1517–24.
  49. Martin P.J., Storer B.E., Carpenter P.A., Couriel D.R., Flowers M.E., Gupta V., et al. Comparison of short-term response and long-term outcomes after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1): 124–32.
  50. Socié G., Schmoor C., Bethge W.A., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., et al.; ATG-Fresenius Trial Group. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011; 117 (23): 6375–82.
  51. Finke J., Bethge W.A., Schmoor C., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. ATG-Fresenius Trial Group. *Lancet Oncol* 2009; 10 (9): 855–64.
  52. Bacigalupo A., Lamparelli T., Barisone G., Bruzzi P., Guidi S., Alessandrino P.E., et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (5): 560–5.
  53. Cutler C., Kim H.T., Bindra B., Sarantopoulos S., Ho V.T., Chen Y.B., et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood* 2013; 122 (8): 1510–7.



54. Arai S., Sahaf B., Narasimhan B., Chen G.L., Jones C.D., Lowsky R., et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood* 2012; 119 (25): 6145–54.
55. Soiffer R.J., Lerademacher J., Ho V., Kan F., Artz A., Champlin R.E., et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 2011; 117 (25): 6963–70.
56. Devine S.M., Carter S., Soiffer R.J., Pasquini M.C., Hari P.N., Stein A., et al. Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (9): 1343–51.
57. Luznik L., Bolaños-Meade J., Zahurak M., Chen A.R., Smith B.D., Brodsky R., et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010; 115 (16): 3224–30.
58. Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., Noriega V., Potter V., Streetly M., et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (6): 890–5.
59. Wolff D., Schleuning M., von Harsdorf S., Bacher U., Gerbitz A., Stadler M., et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1): 1–17.
60. Inamoto Y., Flowers M.E. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (6): 414–20.
61. Koc S., Leisenring W., Flowers M.E., Anasetti C., Deeg H.J., Nash R.A., et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100 (1): 48–51.
62. Martin P.J., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Flowers M.E. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol* 2011; 46 (3): 153–63.
63. Martin P.J., Storer B.E., Rowley S.D., Flowers M.E., Lee S.J., Carpenter P.A., et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 113 (21): 5074–82.
64. Flowers M.E., Storer B., Carpenter P., Rezvani A.R., Vigorito A.C., Campregher P.V., et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (12): 1380–4.
65. Inamoto Y., Flowers M.E., Sandmaier B.M., Aki S.Z., Carpenter P.A., Lee S.J., et al. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 124 (8): 1363–71.
66. Greinix H.T., Worel N., Just U., Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3): 349–57.
67. Flowers M.E., Apperley J.F., van Besien K., Elmaagacli A., Grigg A., Reddy V., et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112 (7): 2667–74.
68. Olivieri A., Cimminiello M., Corradini P., Mordini N., Fedele R., Selleri C., et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013; 122 (25): 4111–8.
69. de Masson A., Bouaziz J.D., Peffault de Latour R., Wittnebel S., Ribaud P., Rubio M.T., et al. Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood* 2012; 120 (25): 5089–90.
70. Salvaneschi L., Perotti C., Zecca M., Bernuzzi S., Viarengo G., Giorgiani G., et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion* 2001; 41 (10): 1299–305.
71. Sniecinski I., Seghatchian J. Factual reflections and recommendations on extracorporeal photopheresis in pediatric patients. *Transfus Apher Sci* 2017; 56 (2): 118–122.
72. Mohammadi S., Malek Mohammadi A., Norooznezhad A.H., Heshmati F., Alimoghaddam K., Ghavamzadeh A. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfus Apher Sci* 2017; 56 (3): 376–384.
73. Koreth J., Matsuoka K., Kim H.T., McDonough S.M., Bindra B., Alyea E.P. 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (22): 2055–66.
74. Matsuoka K., Koreth J., Kim H.T., Bas-cug G., McDonough S., Kawano Y., et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med* 2013; 5 (179): 179ra43.
75. Apperley J., Masszi T. Graft-versus-host disease. In: The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Editors: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi. 6th Edition. Chapter 13; 217–33.
76. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014; 124 (4): 638–44.
77. Reisner Y., Aversa F., Martelli M.F. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: state of art. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Suppl 2: S1–5.
78. Robinson T.M., O'Donnell P.V., Fuchs E.J., Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation

- cyclophosphamide. *Semin Hematol* 2016; 53 (2): 90–7.
79. Yu Y., Wang D., Liu C., Kaasaard K., Semple K., Anasetti C., Yu X.Z. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR  $\gamma$  t in mice. *Blood* 2011; 118 (18): 5011–20.
  80. Cohen J.L., Trenado A., Vasey D., Klatzmann D., Salomon B.L. CD4(+) CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2002; 196 (3): 401–6.
  81. Di Ianni M., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., Castellino F., Bonifacio E., et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood* 2011; 117 (14): 3921–8.
  82. Brunstein C.G., Miller J.S., McKenna D.H., Hippen K.L., DeFor T.E., Sumstad D., et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood* 2016; 127 (8): 1044–51.
  83. Koreth J., Kim H.T., Jones K.T., Lange P.B., Reynolds C.G., Chammas M.J., et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016; 128 (1): 130–7.
  84. Arai S., Pidala J., Pusic I., Chai X., Jaglowski S., Khera N., et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (2): 319–27.
  85. Flynn R., Allen J.L., Luznik L., MacDonald K.P., Paz K., Alexander K.A., et al. Targeting Syk-activated B cells in murine and human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (26): 4085–94.
  86. Dubovsky J.A., Flynn R., Du J., Harrington B.K., Zhong Y., Kaffenberger B., et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014; 124 (11): 4867–76.
  87. Flynn R., Paz K., Du J., Reichenbach D.K., Taylor P.A., Panoskaltsis-Mortari A., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood* 2016; 127 (17): 2144–54.
  88. Spoerl S., Mathew N.R., Bscheider M., Schmitt-Graeff A., Chen S., Mueller T., et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 123 (24): 3832–42.
  89. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C., Verbeek M., Maas-Bauer K., Metzelder S.K., et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015; 29 (10): 2062–8.
  90. Pai C.C., Chen M., Mirsoian A., Grossenbacher S.K., Tellez J. Ames E., et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib. *Blood* 2014; 124(10): 1677–88.
  91. Banovic T., MacDonald K.P., Morris E.S., Rowe V., Kuns R., Don A., et al. TGF- $\beta$  in allogeneic stem cell transplantation: friend or foe? *Blood* 2005; 106(6): 2206–14.
  92. Im A., Hakim F.T., Pavletic S.Z. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 2017; 31(3): 543–54.
  93. Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., Flowers M.E., Gea-Banacloche J.C., Halter J.P., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1167–87.
  94. Couriel D., Carpenter P.A., Cutler C., Bolaños-Meade J., Treister N.S., Gea-Banacloche J., et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(4): 375–96.
  95. Vigorito A.C., Campregher P.V., Storer B.E., Carpenter P.A., Moravec C.K., Kiem H.P., et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009; 114(3): 702–8.
  96. Inamoto Y., Storer B.E., Petersdorf E.W., Nelson J.L., Lee S.J., Carpenter P.A., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013; 121 (25): 5098–103.
  97. Akpek G., Lee S.J., Flowers M.E., Pavletic S.Z., Arora M., Lee S., et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102 (3): 802–9.

# Экономические методы оценки эффективности медицинских технологий в гематологии

М.В. Гуркина<sup>1</sup>, Н.С. Сметанина<sup>1, 2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Гуркина Мария Вячеславовна, советник генерального директора НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: mvgurkina@gmail.com

Использование имеющихся материальных ресурсов с максимальной пользой для пациента – главная задача здравоохранения, поэтому клинико-экономическая оценка эффективности медицинских технологий приобретает важную роль. В настоящей статье подробно, на примере гематологического заболевания, представлены все современные методы фармакоэкономического анализа. Особое внимание уделено характеристикам, по которым организаторы здравоохранения могут оценить валидность данных о фармакоэкономической эффективности медицинских технологий.

**Ключевые слова:** клинико-экономический анализ, фармакоэкономический анализ, древо решений, модель Маркова, анализ чувствительности, гематология.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-136-143

## Economic methods of medical technology assessment in hematology

M.V. Gurkina<sup>1</sup>, N.S. Smetanina<sup>1, 2</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Department of Hematology, Oncology and radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The use of available resources with maximum benefit to the patient is the main goal of healthcare, therefore the economic evaluation of the effectiveness of medical technologies becomes important. In this article all modern methods of pharmacoeconomic analysis are presented in detail on the example of hematological diseases. Particular attention is paid to the characteristics by which healthcare providers can assess the validity of data on the pharmacoeconomic effectiveness of medical technologies.

**Key words:** economic evaluation, pharmacoeconomic analysis, decision-tree, Markov model, sensitivity analysis, hematology.

Ресурсы здравоохранения ограничены, поэтому так важна задача использования имеющихся ресурсов с максимальной пользой для пациента. Особенно это касается оказания помощи пациентам с гематологическими заболеваниями, так как за последнее десятилетие появилось множество инновационных медицинских технологий, улучшивших диагностику и лечение этих заболеваний, но при этом выросли расходы, связанные с диагностикой и лечением [1–3]. В результате клинико-экономическая оценка эффективности приобретает важную роль в планировании расходов на здравоохранение.

Клинико-экономическая оценка медицинских технологий представляет собой измерение расходов на две (и более) технологии, определение эффективности или выгоды от применения каждой из них и последующее сравнение соотношения расходов и выгоды. Одновременная оценка затрат и результативности позволяет наиболее точно определить ценность медицинской технологии – ту дополни-

тельную выгоду, которую можно получить в расчете на один затраченный рубль [4–6]. Экономическая оценка помогает выбрать наиболее эффективную медицинскую технологию в условиях ограниченности ресурсов [4–7]. В соответствии со ст. 60 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [8] и Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [9] все предложения по включению лекарственных препаратов в перечни должны сопровождаться данными об их фармакоэкономической эффективности.

Существует пять основных методов экономической оценки: минимизация расходов, анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность», анализ «затраты–выгода» и анализ влияния на бюджет (таблица) [7]. Затраты на медицинскую

Таблица

**Сравнение методов фармакоэкономического анализа**

Методы оценки	Измерение затрат	Измерение результата	Показатель
Минимизация затрат	Денежное	Метод предполагает, что препараты обладают одинаковой эффективностью	Денежный (разница между затратами, например, на ТГСК и стандартную терапию у пациентов с большой формой бета-талассемии в течение 5 лет) [10]
Анализ «затраты–эффективность»	Денежное	Натуральные единицы/клинические показатели (например, годы сохраненной жизни, содержание железа в сыворотке, LIC, HIC у пациентов с большой формой бета-талассемии) [11–14]	Показатель «затраты–эффективность» (например, для большой формы бета-талассемии – стоимость снижения концентрации железа в сыворотке на 1 мкмоль/л) [11–14]
Анализ «затраты–полезность»	Денежное	Годы здоровой жизни или QALY	Показатель «затраты–полезность» (стоимость одного QALY)
Анализ «затраты–выгода»	Денежное	Денежное	Чистые выгоды или потеря в денежном выражении
Анализ влияния на бюджет	Денежное	Денежное	Последствия внедрения технологии в денежном выражении

технологии в каждом из случаев измеряются в денежном эквиваленте; методы оценки различаются показателями результативности лечения. В России большинство экономических исследований в области гематологии проводят экономисты в тандеме с врачами-гематологами, при этом врачи по большей части выполняют роль консультантов по вопросам терапии, а не исследователей. К сожалению, не все врачи-гематологи владеют методологией проведения таких исследований, а значит, не всегда могут оценить качество и результат опубликованных фармакоэкономических данных.

В данной статье представлены основные методы экономической оценки и особенности их применения в гематологии.

**Описание методов экономической оценки.**

**Минимизация затрат.** Анализ минимизации затрат – это вид анализа, при котором сравнивают два альтернативных вида лечения только с точки зрения затрат, поскольку ожидается, что их исходы (эффективность и безопасность) идентичны [4].

**Анализ «затраты–эффективность».** Показателем результативности (эффективности) при проведении анализа «затраты–эффективность» выступают клинические, связанные со здоровьем, показатели, например, число вылеченных пациентов, повышение концентрации гемоглобина или снижение содержания железа в сыворотке крови пациента с большой формой бета-талассемии. Показатель «затраты–эффективность» рассчитывают путем деления разницы в затратах на разницу в эффективности [4–6, 15]. Чистая разница в затратах отражает дополнительные затраты, которые необходимы для достижения разницы в показателях результативности, то есть во

сколько обойдется (в рублях) повышение концентрации гемоглобина в крови на 1 единицу для пациента с большой формой бета-талассемии. Данный анализ применяется чаще всего [15–18].

**Анализ «затраты–полезность»** – это особенный вид метода «затраты–эффективность», где в качестве показателя эффективности используют годы сохраненной качественной жизни (QALY) [4]. Показатели смертности и заболеваемости в данном случае объединены в один показатель эффективности. QALY рассчитывают путем перемножения количества лет сохраненной жизни на их средневзвешенное качество, которое формируется исходя из предпочтений пациента или общества к определенному набору показателей здоровья [19–20]. Например, человек, проживший 3 года со средневзвешенным качеством 0,6, будет иметь 1,8 QALY. Качество жизни может варьироваться от 0 (эквивалентно смерти) до 1 (полное здоровье) [21].

В экономической оценке для определения полезности применяют непрямые методы, например опросники относительно качества жизни от соответствующей референсной группы [22]. Наиболее часто используемые опросники, основанные на предпочтениях по качеству жизни, – SF-36 и EQ-5D. Показатель полезности может быть получен напрямую из EQ-5D [23] или косвенно из SF-36 [24]. Другие опросники для определения полезности – 15D [25], HUI3 [26] и AQoL [27].

Преимущество анализа «затраты–полезность» состоит в том, что он позволяет сравнить вмешательства при различных заболеваниях, чтобы определить, какое из них дает наибольшую пользу за потраченные средства. Это значит, что можно, например, сравнить расходы на единицу QALY между трансплантацией



гемопозитических стволовых клеток при бета-талассемии и полной замене тазобедренного сустава при остеоартрите [28, 29].

**Анализ «затраты–выгода»** – это аналитическая методика, вытекающая из экономической теории перечисления и сравнения чистых затрат на здравоохранение с выгодой, которая растет вследствие применения технологий [4]. При анализе «затраты–выгода» как расходы, так и результат представлены в денежном выражении. Когда все исходы оценены в денежном эквиваленте, все затраты суммируются и вычитаются из денежной стоимости результата. Если общий результат положителен, то есть результативность выше затрат, то медицинская технология благоприятна. Как и в случае анализа «затраты–полезность», данный метод позволяет проводить сравнение между результатами применения различных технологий и заболеваний. Сложность состоит в оценке результата, такого, например, как продолжительность жизни, в денежном эквиваленте. Обычно для оценки применяют метод «человеческого капитала» или расчет «готовности платить». Метод «человеческого капитала» оценивает улучшение здоровья на основе будущей стоимости произведенных продуктов, исходя из того, что пациент сможет вернуться к работе [22]. Расчет «готовности платить» позволяет оценить улучшение здоровья, основываясь на том, сколько люди готовы платить за это улучшение. Но существуют сомнения: всегда ли ответ человека при опросе отражает его действия в реальной жизни, поэтому оценка стоимости результата лечения в действительности может быть неточной. Учитывая эту особенность, анализ «затраты–выгода» редко применяют на практике [30].

**Анализ влияния на бюджет** – это дополнение к анализу «затраты–эффективность», которое позволяет оценить финансовые последствия введения новой медицинской технологии с учетом ограниченности ресурсов системы. Суть данного метода состоит в сравнении экономического эффекта от введения новой технологии и уже применяемой для бюджета конкретного регулятора.

### **Выявление/определение альтернатив.**

Ключевой вопрос экономической эффективности – распределение ресурсов между альтернативными технологиями, поэтому экономическая оценка подразумевает оценку двух и более технологий. При оценке имеющихся технологий соотношение «затраты–эффективность» различается в зависимости от того, что с чем сравнивать. Организаторы здравоохранения заинтересованы в инкрементальных затратах и результатах от новых вмешательств по сравнению с существующими. Таким образом, обычно стандартная терапия – это компаратор, поэтому так

важен выбор правильной альтернативы для сравнения. Сравнение новой медицинской технологии с уже существующей дорогой или неэффективной может искусственно сделать новую технологию экономически наиболее предпочтительной [31], а ее сравнение с устаревшей или редко применяемой технологией не будет иметь никакого смысла.

При проведении экономического анализа с целью получения результатов, которые могут быть применимы в клинической практике, необходимо правильно выбирать технологию сравнения. Например, проведение хелаторной терапии инфузиями дефероксамина при перегрузке железа у трансфузионно-зависимых пациентов с бета-талассемией устарело, так как на смену дефероксмину пришел пероральный хелатор – деферазирокс, улучшивший качество жизни пациентов и их приверженность хелаторной терапии. Поэтому при проведении клинико-экономической оценки трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с большой формой бета-талассемии в качестве компаратора необходимо брать стандартную терапию трансфузий эритроцитарной массы в сочетании с деферазироксом как хелатором железа [32–35].

**Оценка затрат.** При проведении экономической оценки важно сразу определить перспективу, с учетом которой будет выполнен анализ. Анализ можно проводить как с точки зрения пациента, так и с позиции учреждения здравоохранения или общества в целом. Выбранная перспектива влияет как на затраты, так и на то, какие результаты следует учитывать при анализе. Например, если рассматривать экономическую оценку ТГСК с учетом перспективы учреждения здравоохранения, то в расчетах следует учитывать только расходы учреждения, такие как оплата труда персонала (медицинского и немедицинского), закупка расходных материалов (медикаменты, медицинские и немедицинские изделия), расходы на основное оборудование и коммунальные расходы [36]. Однако, если проводить оценку с точки зрения общества, то необходимо включать в расчеты все затраты (и выгоды) вне зависимости от того, кто их несет (или получает выгоду) [36], то есть должны быть учтены затраты, понесенные пациентами и их родственниками (транспортные расходы до места лечения, потери в заработной плате), а также издержки, понесенные работодателем пациента в связи с его отсутствием на работе, и потери в валовом внутреннем продукте (ВВП) [3, 12, 36].

Проведение оценки с точки зрения общества – «золотой стандарт», поскольку данная оценка учитывает все возможные затраты и выгоды для общества вне зависимости от того, кто несет расходы и получает результат, а также позволяет провести сравни-

тельный анализ тех медицинских вмешательств, которые борются за ресурсы.

Затраты, как правило, включают измерение количества ресурсов, использованных для каждого пациента, и привязку стоимости единицы к каждому ресурсу. Используемые ресурсы часто собирают из клинических исследований или получают проспективно/ретроспективно из медицинской документации пациента (эта информация доступна только для учреждения здравоохранения) [5–6].

Методы группировки затрат по диагнозу включают назначение затрат для пациентов со схожим типом заболевания (в соответствии с их диагнозом). Эти расходы часто доступны в бухгалтерской системе учреждения или в тарифах обязательного медицинского страхования (ОМС), в зависимости от того, с какой перспективы ведется анализ.

Учитывая значительные расходы, связанные с лечением болезней крови, важно, чтобы затраты были надлежащим образом учтены при любой экономической оценке. Затраты, связанные с лечением пациента, отличаются по целому ряду факторов, включающих диагностику, тяжесть заболевания и возраст больного [37]. Затраты будут варьировать в зависимости от региона или страны, они зависят от доступности лечения, предпочтений врача и механизмов финансирования, поэтому не следует использовать данные по затратам зарубежных исследований [37] для принятия решения в нашей стране. Это еще раз подчеркивает необходимость корректного проведения фармакоэкономических исследований в России.

В настоящее время отсутствует стандартный подход к измерению затрат. При расчете затрат важно определить, какие параметры будут учтены, – это зависит от перспективы анализа, временного горизонта и ресурсов, которые будут отличаться между группами при проведении экономической оценки. В связи с трудоемкостью процесса сбора детализированной информации по ресурсам позиции, связанные с минимальными различиями в затратах, не требуют такой подробной детализации, как высокозатратные позиции. Стоимость единицы каждого ресурса должна быть четко прописана в любом экономическом исследовании. При этом методы расчета стоимости единицы ресурса и временной период не должны отличаться [5, 6]. То есть, если нам необходимо просчитать стоимость лекарственных препаратов для пациентов с трансфузионно-зависимой формой бета-талассемии при проведении ТГСК и стандартной терапии, то мы должны использовать единую методику расчета единицы стоимости на одну и ту же дату, например, посчитать среднюю закупочную цену препаратов во всех регионах России в 2017 году.

### Дисконтирование и временной горизонт

Затраты и выгоды зависят от времени и редко тратятся или накапливаются одномоментно. Ценность рубля сегодня больше, чем будет завтра. Дисконтирование – это метод, используемый для оценки будущих расходов и выгод в сегодняшней стоимости. В результате экономической оценки нужно определить временной период, к которому относится анализ, и дисконтировать расходы и результаты к сегодняшней стоимости для исследований, временной интервал которых превышает 1 год. Выбранный временной период должен быть достаточно длинным, чтобы захватить все дифференциальные эффекты от различных вмешательств. В зарубежной практике применяют ставку дисконтирования от 3 до 6%; в России рекомендуют использовать ставку 3% [5, 6].

### Сопоставление расходов и результатов.

Во всех экономических оценках, кроме анализа минимизации затрат, расходы объединяют с результатом в единую метрику для интерпретации и сравнительных целей. Показатель в анализе «затраты–выгода» имеет денежную стоимость, в то время как анализы «затраты–эффективность» и «затраты–выгоды» формируют соотношение «затраты–эффективность». В итоге, чем ниже соотношение, тем лучше результат, полученный при данных расходах. Это означает, что производство определенной единицы результата для здоровья будет стоить меньше. Существуют четыре возможных варианта: технологии могут быть менее эффективными и менее затратными; более эффективными и более дорогими; более эффективными и менее дорогими; менее эффективными и более дорогими [38, 39]. Не вызывает сомнения, что не стоит применять менее эффективную и более дорогую технологию, и наоборот, если технология оказалась наиболее эффективной и наименее затратной, есть смысл ее внедрять. В случаях, когда технология более эффективная и более дорогая или менее эффективная и менее дорогая, следует принимать решение, исходя из стоимости и готовности заплатить за единицу эффективности [37].

Решение о том, эффективна ли терапия с точки зрения потраченных средств, требует информации о том, сколько общество готово заплатить за полученный результат – такой, например, как годы сохраненной жизни. Как правило, существуют пороговые значения для оценки экономической эффективности (как скрытые, так и явные), когда затраты на результат, которые ниже порогового значения, считаются экономически эффективными (следовательно, вмешательство, вероятно, будет реализовано), в отличие от тех, которые поднимаются выше порогового уровня и считаются непозволительно высокими (можно эффективнее использовать средства). В России по-

рог «готовности платить» (ПГП) рассчитывают путем умножения ВВП на душу населения на три. В соответствии с данной методикой расчета ПГП в России в 2016 году составил 1 761 985 руб. (или 26500 \$) [38]. Это значит, что если дополнительная единица эффективности будет стоить в пределах 1 761 985 руб., то ее применение допустимо.

Главная цель анализа «затраты–эффективность» – информирование тех, кто принимает решение, о наиболее эффективном выборе, при котором достижение желаемого результата (например, сохраненные QALY) произойдет при наименьшей затрате ресурсов.

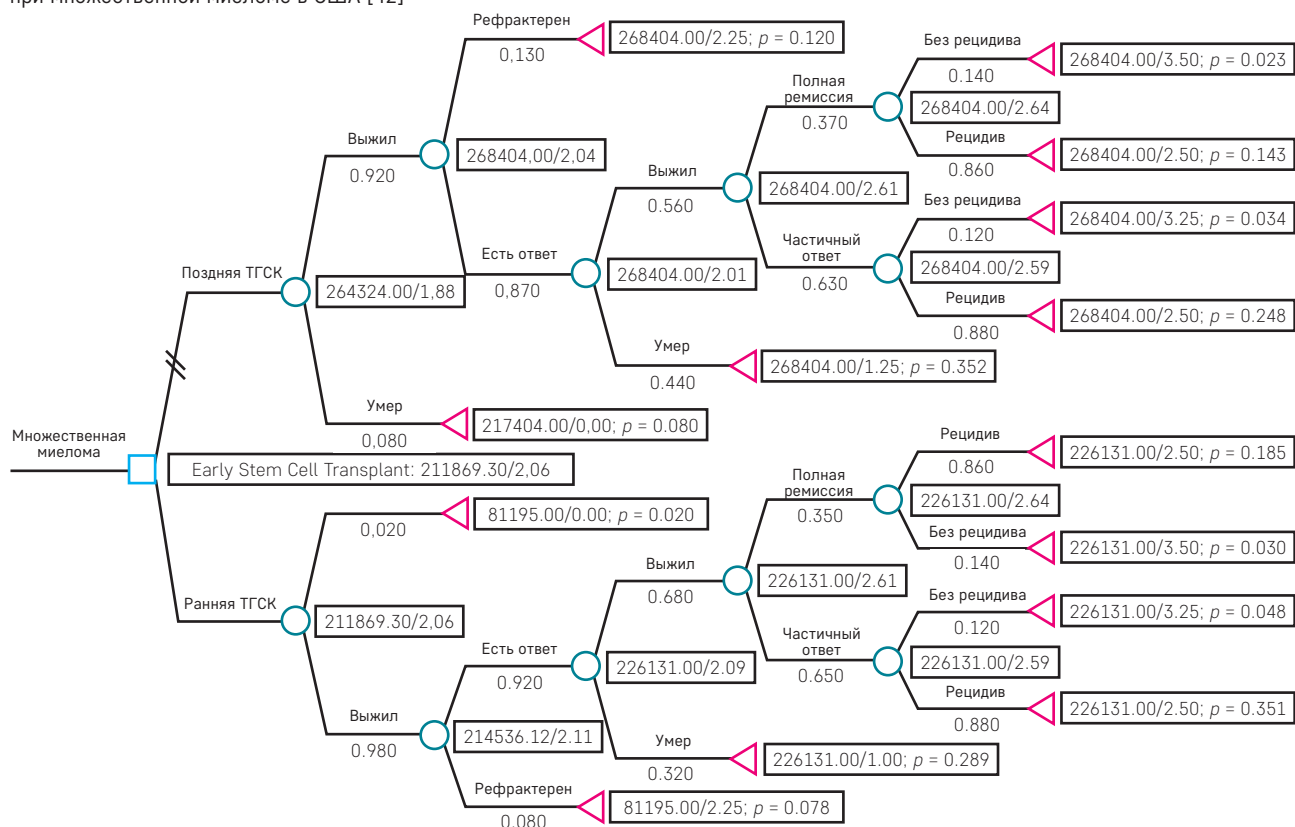
**Аналитические методы экономической оценки.** Методы моделирования с целью экономической оценки включают синтезирование данных из нескольких ресурсов для построения экономической модели и выбирают аналитическую структуру принятия решения с использованием древа решений или модель Маркова. Древо решений – это графическое изображение всех альтернатив для решения поставленной задачи, где предусмотрены все возможные осложнения для каждой из альтернатив, вероятность их возникновения и связанный с этим результат [39–41]. Данный метод представляет эффективный

способ анализа большого объема информации, такой как вероятность возникновения различных событий (например, успешность применения технологии, возникновение побочных эффектов), стоимость каждого события и финальный исход (например, смертность, сохраненные годы жизни или QALY) [5, 6, 41].

Пример построения простого древа решений представлен на *рисунке 1*: сравнение эффективности проведения ранней (до 12 мес. после постановки диагноза) и поздней (12 мес. и более) ТГСК у пациентов с множественной миеломой в США. Вводными данными для модели были сведения о затратах в долларах США по ценам 2012 года (на *рис. 1* – первый показатель в квадратной рамке), показатели качества жизни, вероятность перехода из одного состояния в другое (P) и возможные исходы [42]. Комбинация этих событий привела к нескольким дискретным конечным исходам, с каждым из них связаны определенные расходы и результаты, которые также могут быть сопоставлены. Древо решений показывает, что затраты на позднюю ТГСК составляют 257 650 долл. США, а качество жизни пациента равно 1,73 QALY. Затраты на раннюю ТГСК – 234 759,98 долл. США, а показатель качества жизни – 1,96 QALY, что на 0,23 QALY выше, чем в случае поздней ТГСК. Основываясь на этих результатах, *C. Pandaya* и соавт. пришли к

**Рисунок 1**

Древо решений для сравнения клинко-экономической эффективности проведения поздней и ранней ТГСК при множественной миеломе в США [42]



выводу о том, что раннее проведение ТГСК пациентам с множественной миеломой предпочтительнее по сравнению с поздним ее проведением [42].

Подобно древу решений, марковские модели (известные также как марковские процессы) – это распространенный способ структурирования аналитической задачи, где существует множество потенциальных «состояний здоровья». В то время как древо решений может отражать хронологическое упорядочение различных состояний здоровья или результатов, марковские модели позволяют гибко перемещаться между ними. Марковская модель полезна, когда проблема принятия решения предполагает риск, продолжающийся во времени, когда важен тайминг событий и когда важное событие может наступать чаще, чем один раз (как в случае с бета-талассемией) [43].

Марковские модели требуют разработки набора взаимоисключающих состояний (пациент может находиться только в одном состоянии в наблюдаемый момент времени) и совместно исчерпывающих (пациент может находиться только в одном состоянии во все времена). Пациенты перемещаются в модели исходя из вероятности, которая определяет, насколько возможен переход из одного состояния в другое за определенный отрезок времени (марковский цикл). Каждое состояние здоровья связано с определенными затратами и результатами для каждого цикла. В марковской модели отдельные когорты пациентов проходят через различные состояния, основанные на вероятностях перехода. Модель запускается либо для фиксированного числа циклов, либо до тех пор, пока все пациенты не войдут в поглощающее состояние (состояние, в котором они останутся для всех будущих циклов).

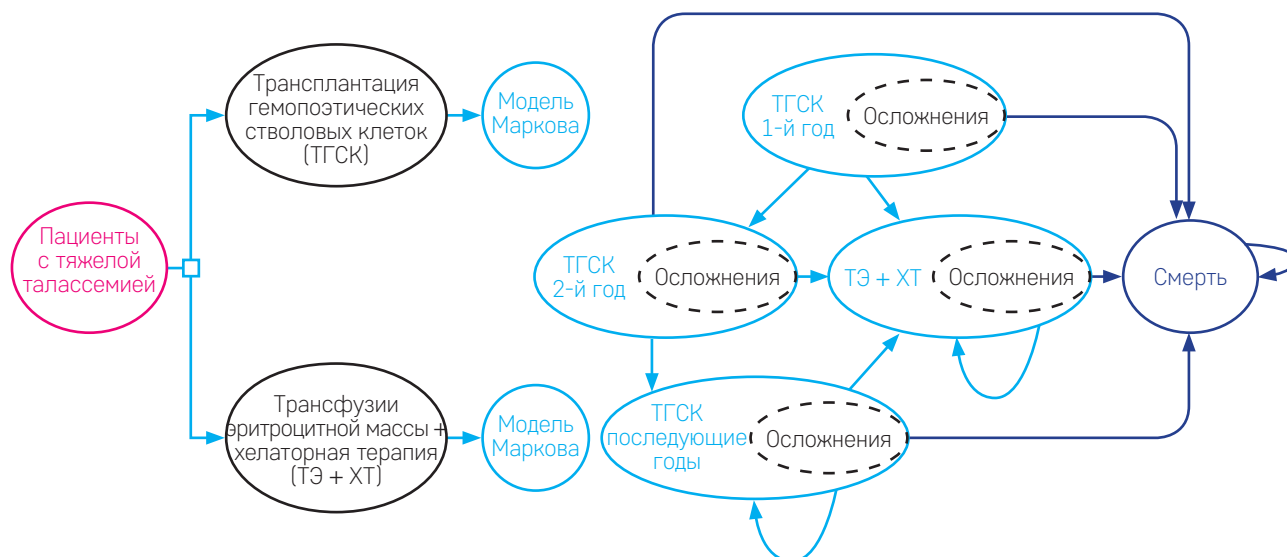
На рисунке 2 изображена марковская модель, разработанная P. Leelahavarong и соавт. для сравнения стандартной терапии (включающей регулярные трансфузии эритроцитной массы и хелаторную терапию) с аллогенной ТГСК у пациентов с большой формой бета-талассемии в Таиланде [29]. Для каждого пациента существует два вида терапии – ТГСК или трансфузии эритроцитной массы с хелаторной терапией. Модель Маркова включает пять состояний, при этом пациент, получающий трансфузии с хелаторной терапией, может находиться только в двух состояниях – живой или в состоянии смерти, в то время как пациент с ТГСК может перемещаться внутри всех пяти состояний [29]. Один цикл модели охватывает 1 год; временной горизонт составляет 99 лет [29].

**Анализ чувствительности.** В результатах экономических оценок всегда существует естественная погрешность, поскольку никогда нет полной информации обо всех возможных издержках и последствиях конкретной технологии в выбранной когорте. Такая неопределенность может быть связана со структурой модели или погрешностью параметра, в зависимости от выбора затрат и результатов лечения. При принятии решения о внедрении технологии данная погрешность должна быть выявлена и исследована.

Структурная неопределенность зависит от того, насколько структурные особенности модели адекватно учитывают соответствующие характеристики группы пациентов и исследуемую технологию [41]. Пример структурной неопределенности – определение состояний, которые надо включить в марковскую модель. Методологическая неопределенность связана с решениями по оценке, такими как перспектива, процедура и ставка дисконтирования, временной горизонт или источник полезности для предпочтений

## Рисунок 2

Марковская модель применения ТГСК у пациентов с большой формой талассемии [29]



по состоянию здоровья [41]. Методологическая неопределенность обычно рассматривается с помощью «референсного случая» или списка методологических вариантов, что позволяет провести сравнение между экономическими оценками. Неопределенность параметров связана с неопределенностью относительно параметров затрат и результатов, используемых в модели, в отношении их истинной стоимости, например, удельных затрат, применяемых к данным ресурсам или уровню смертности [4–6]. Часто в базовом случае для экономической оценки используют точечную оценку (например, точечная оценка смертности, полученная из рандомизированного контролируемого исследования), а анализ чувствительности изменяет это значение на протяжении всего практически возможного диапазона (часто это 95%-й доверительный интервал для точечной оценки). Неопределенные переменные в модели могут варьировать индивидуально (односторонний анализ чувствительности) или одновременно (множественный анализ чувствительности) [4, 6, 41].

**Применение результатов экономической оценки.** Цель экономической оценки – улучшение решений по распределению ресурсов здравоохранения. При оценке полноты результатов экономической оценки, так же как и при оценке результатов клинического исследования, мы должны установить обоснованность методов оценки и достоверность

результатов («Можно ли им верить?»). Мы должны также установить, переносимы ли результаты оценки на всю клиническую практику («Могу ли я применить эти оценки к моим пациентам?»). В настоящее время в России все больше внимания уделяется образовательной деятельности в области экономической оценки технологий здравоохранения.

При оценке достоверности необходимо учитывать все аспекты экономических оценок, описанных в этой статье: например, какие альтернативы были выбраны, как измерены затраты, определены ли все соответствующие затраты, как определяются результаты, как выполняется дисконтирование, какая неопределенность существует и какие анализы чувствительности были выполнены. При оценке обобщаемости необходимо рассмотреть вопрос о том, аналогично ли, например, использование ресурсов в модели и нашей клинической практике.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**М.В. Гуркина** <https://orcid.org/0000-0003-4727-0131>

**Н.С. Сметанина** <http://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

**А.Г. Румянцев** <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

## Литература

1. American society of hematology: <http://www.hematology.org/Clinicians/Drugs/Programs/>
2. Saret C., Winn A. Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analyses. *Blood* 2015; blood-2014-07-592832.
3. Scalone L., Mantovani L.G., Krol M., Rofail D., Ravera S., Bisconte MG. et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1905–17.
4. Смит М.Д., Бергер М.Л., ред. Затраты, качество и результаты в здравоохранении: книга терминов ISPOR (Пер. с англ.). – М.: Ньюдиамед, 2009.
5. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
6. Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед; 2008, 778 с.
7. Ademi Z., Kim H., Zomer E., Reid C.M., Hollingsworth B., Liew D. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *BJCP* 2013; 75 (4): 944–50.
8. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
9. Постановление Правительства от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
10. George B., Harris A., Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making: evidence from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (11): 1103–9.
11. Delea T.E., Sofrygin O., Thomas S.K., Edelberg J., Baladi J.-F., Phatak P.D., Coates T.D. Costs and consequences of inadequate compliance with deferoxamine therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia [abstract no. 7637]. *ISPOR 11th Annual International Meeting*; 2006 May 20–24; Philadelphia (PA).
12. Zhang B., Donga B., Corral M., Sasane M., Miller J.D., Pashos C.L. Pharmacoeconomic considerations in treating iron overload in patients with  $\beta$ -thalassaemia, sickle cell disease and myelodysplastic syndromes in the US. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (6): 461–74.
13. Cappellini M.D., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L., et al. A phase 3 study of deferisirox (ICL670),



- a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107 (9): 3455–62.
14. Kwiatkowski J.L. Real-world use of iron chelators. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 451–8.
  15. Weinstein M.C., Siegel J.E., Gold M.R., Kamlet M.S., Russel L.B. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276 (15): 1253–8.
  16. American College of Physicians. Information on cost-effectiveness: an essential product of national comparative effectiveness program. *Ann Intern Med* 2008; 148: 956–61.
  17. Shah S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. *Annals of pharmacotherapy* 2006; 40 (9): 1527–33.
  18. Payne K.A., Desrosiers M.P., Caro J.J., Baladi J.F., Lordan N., Prokovsky I., et al. Clinical and economic burden of infused iron chelation therapy in the United States. *Transfusion* 2007; 47: 1820–9.
  19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика* 2010; 3 (1): 7–11.
  20. Kilbridge K.L. Quality-adjusted life-years, comparative effectiveness in cancer care, and measuring outcomes in the underserved. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24 (6): 530–6.
  21. Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W., Sculpher M.J. *Methods for the economic evaluation of healthcare programs*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1997.
  22. Drummond M.F., Jefferson T.O. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313 (7052): 275–83.
  23. Euro Qol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The Euro Qol Group. *Health Policy* 1990; 16 (3): 199–208.
  24. Brazier J., Roberts J., Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21 (2): 271–92.
  25. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 2001; 33 (5): 328–36.
  26. Feeny D., Furlong W., Torrance G.W., Goldsmith C.H., Zhu Z., DePauw S., et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care* 2002; 40 (2): 113–28.
  27. Hawthorne G., Richardson J., Day N., Osborne R., McNeil H. Construction and utility scaling of the Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: Centre for Health Program Evaluation, Monash University; 2000. Working paper 101.
  28. Kind P., Lafata J.E., Matuszewski K., Raisch D. The use of QALYs in clinical and patient decision-making: issues and prospects. *Value in Health* 2009; 12: 27–30.
  29. Leelahavarong P., Chaikledkaew U., Hongeng S., Kasemsup V., Lubell Y., Teerawattananon Y. A cost-utility and budget impact analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemic patients in Thailand. *BMC Health Services Research* 2010; 10: 209.
  30. Sullivan S., Mauskopf J., Augustovski F., Jame Caro J., Lee K.M., Minchin M., et al. Budget impact analysis- principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* 2014; 17: 5–14.
  31. Torrance G.W., Thomas W.H., Sackett D.L. A utility maximization model for evaluation of healthcare programs. *Health Services Research* 1972; 7: 118–33.
  32. Ho W.L., Chung K.P., Yang S.S., Lu M.Y., Jou S.T., Chang H.H., et al. A pharmacoeconomic evaluation of deferasirox for treating patients with iron overload caused by transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2013; 112 (4): 221–9.
  33. McLeod C., Fleeman N., Kirkham J., Bagust A., Boland A., Chu P., et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13 (1): 1–121.
  34. Cappelilini M.D., Cohen A., Porter J., Taher A., Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd edition. Thalassemia International Federation, 2014.
  35. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н., Сметанина Н.С., ред. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. – М: Практическая медицина, 2015; 448 с.
  36. Mantovani L.G., Scalone L., Ravera S. Direct and indirect cost of beta thalassemia major: results from the ITHACA Study *Blood* 2006; 108: 33–43.
  37. Tan S., van Gils C.W., Franken M.G., Hakkaart van Roijen L., Uyl-de Groot C.A., et al. The unit costs of inpatient hospital days, outpatient visits, and day-care treatments in the fields of oncology and hematology. *Value in Health* 2010; 13: 712–19.
  38. Федеральная служба государственной статистики: <http://www.gks.ru/>
  39. Glick H.A., Doshi J.A., Sonnad S.S., Polsky D. *Economic evaluation in clinical trials*. New York: Oxford University Press; 2007.
  40. Willan A., Briggs A. *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. West Sussex (UK): John Wiley & Sons; 2006.
  41. Bilcke J., Beutels P., Brisson M., Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Med Decis Making* 2011; 31 (4): 675–92.
  42. Hashmi S., Pandaya C., Khera N., Gertz M.A., Dispenzieri A., Hogan W., et al. Cost effectiveness decision tree analysis of early versus late autologous stem cell transplantation (ASCT) in Multiple Myeloma (MM) in the United States (US). *Blood* 2012; 120: 602.
  43. Sonnenberg F.A., Beck J.R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13 (4): 322–38.