

4. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H. et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage A Systematic Review of Published and Unpublished Studies// Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P.1222–1228.

5. Sirimarco G., Lavallee P.C., Labreuche J. et al. Overlap of Diseases Underlying Ischemic Stroke. The ASCOD Phenotyping// Stroke. — 2013. — Vol. 44. — P. 2427–2433.

РЕЗЮМЕ

Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина

Преимущества применения фенотипирования по критериям ASCOD у пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий

В результате анализа фенотипирования по ASCOD у 238 пациентов с инфарктом мозга (ИМ) при атеросклерозе (АС) экстракраниальных артерий в сравнении с классификацией TOAST установлено, что ASCOD позволяет оценить вклад многих этиопатогенетических механизмов (ЭПМ) и их сочетаний в развитие ИМ, в том числе АС невысокой градации и субклинической микроангиопатии, что важно для разработки стратегий фенотип-ориентированной терапии и профилактики ИМ. Сочетание ЭПМ с повыше-

нем суммарного балла $ASC \geq 5$ связано со снижением общей выживаемости и может учитываться при прогнозировании исходов ИМ.

Ключевые слова: ASCOD, фенотипирование, инфаркт мозга, прогноз.

SUMMARY

E. K. Sidorovich, S.A. Likhachev, Yu. S. Shabalina

The benefits of ASCOD phenotyping strategy in patients with Ischemic stroke with extracranial arteries atherosclerosis

As a result of ASCOD phenotyping of 238 ischemic stroke (IS) patients with extracranial arteries atherosclerosis (AS) versus TOAST it is determined that ASCOD is useful to assess the contribution of the etiopathogenetic mechanisms (EPM) and their combinations in development of IS including AS of low grades and subclinical microvascular complication that is important for development of strategies of phenotype-oriented therapy and preventive IS treatment. Combination of EPM with increase of total ASC score ≥ 5 is associated with decrease of overall survival maybe taken into account when predicting IS outcomes.

Keywords: ASCOD, phenotyping, ischemic stroke, prediction.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.155.194.7-089.843

**М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова,
Ю. Ю. Власова, В. В. Байков,
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев**

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА JAK1 И JAK2 РУКСОЛИТИНИ- БА В КАЧЕСТВЕ ПРЕД- И ПОСТ- ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ТЕ- РАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛО- ФИБРОЗОМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) — хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, непрерывно прогрессирующим течением.

Среди методов терапии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным вариантом терапии, направленным на излечение больных ПМФ, а также пациентов с миелофиброзом (МФ), развившимся вследствие истинной полицитемии (ИП-МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ-МФ). Однако результаты трансплантации значительно хуже у пациентов, находящихся в стадии прогрессии за-

болевания. В связи с этим чрезвычайно актуальна разработка протоколов подготовки пациентов с МФ к алло-ТГСК. Среди возможных методов рассматривается применение ингибиторов Янус-киназы (JAK), одним из которых является руксолитиниб.

Цель работы: оценить применение руксолитиниба в пред- и посттрансплантационном периодах для повышения эффективности алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 15 пациентов, из них 13 с диагнозом ПМФ, 1 — ЭТ-МФ, 1 — ИП-МФ. Медиана длительности заболевания составила 3,7 года (0,7–9,6). Молекулярное исследование было выполнено у 13 пациентов, мутация *JAK2V617F* наблюдалась у 6 пациентов, *JAK2V617F*-негативными были 4 пациента. У одной пациентки была обнаружена мутация в гене *CALR*, 2 пациента были *JAK2V617F/MPL/CALR*-негативными. 3 пациента относились к группе промежуточного — 2-го риска по шкале DIPSSplus [6], 7 пациентов — к группе высокого риска, 3 пациента — к группе промежуточного — 1-го риска, 2 пациента были в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Пациентам в группе промежуточного-1 риска терапия руксолитинибом проводилась в связи с выраженной сленомегалией и симптомами, связанными с ней. Все больные получали руксолитиниб в дозе от 15 до 40 мг с медианой длительности терапии 3,5 месяца (1–24), из них 4 пациентам была выполнена алло-ТГСК, 2 больных получали руксолитиниб в ранние сроки после алло-ТГСК с Д+5 в дозе 10 мг/сут. в качестве профилактики «реак-

ции трансплантат против хозяина» (РТПХ) в комбинации с циклофосфамидом 50 мг/кг Д+3, +4. У 2 других пациентов с целью профилактики РТПХ применялся антитимоцитарный глобулин 5 мг/кг, такролимус, микофенлата мофетил. У пациентов, получивших алло-ТГСК, применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз: бусульфан 10 мг/м², флударабин 180 мг/м². У всех пациентов в качестве источника трансплантата использовались периферические стволовые клетки крови от неродственного донора. У 1 пациентки донор был частично несовместим в локусе В (Human Leukocyte Antigen, HLA 9/10). Для оценки токсичности терапии руксолитинибом использовалась система Common Toxicity Criteria 4.0. Гистологическое исследование костного мозга для оценки динамики фиброза выполнялось до и после алло-ТГСК, степень фиброза в костном мозге оценивалась согласно European consensus on grading bone marrow fibrosis [9].

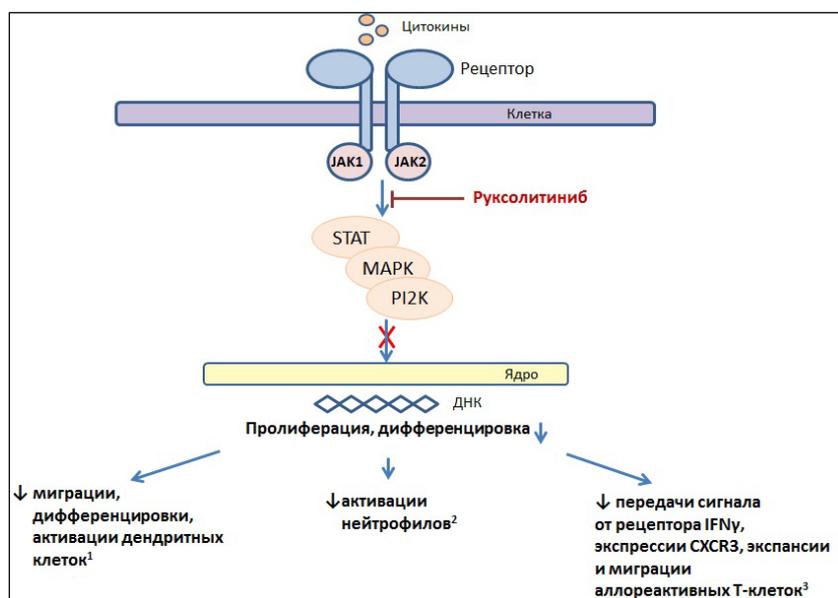
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ответ на терапию руксолитинибом в группе из 11 пациентов без алло-ТГСК составил 64 % (n = 7), из них у 4 пациентов было достигнуто исчезновение конституциональных симптомов, у 3 отмечалось уменьшение размеров селезенки. У 1 пациента в дальнейшем произошла трансформация в ОМЛ. У 4 пациентов из 11 отмечалась дальнейшая прогрессия заболевания, из них 2 пациентам терапия руксолитинибом была начата в фазе трансформации в ОМЛ и проводилась в комбинации с поли-

химиотерапией. На фоне терапии руксолитинибом отмечалась гематологическая токсичность — анемия 3-й степени и тромбоцитопения 4-й степени.

В группе пациентов (n = 4), которым была выполнена алло-ТГСК, у 2 пациентов достигнута стабилизация заболевания, у 1 больного — уменьшение размеров селезенки и исчезновение симптомов, связанных со спленомегалией, у другого больного — исчезновение конституциональных симптомов перед алло-ТГСК. Медиана наблюдения пациентов после алло-ТГСК составила 8 месяцев. У всех больных было достигнуто приживление трансплантата. Медиана времени до восстановления лейкоцитов более 1,0 · 10⁹/л составила 33 дня (21 — 44), тромбоцитов более 20,0 · 10⁹/л — 30 дней (20 — 35), до достижения гемотрансфузионной независимости — 124 дня (21 — 202). На фоне терапии в посттрансплантационном периоде не отмечалось существенной токсичности, связанной с приемом препарата. Пациенты после алло-ТГСК живы и находятся в клинко-гематологической, цитогенетической, молекулярно-генетической ремиссии заболевания. У 2 пациентов достигнут регресс фиброза в костном мозге с МФ2-3 до МФ0-1. У 1 пациента, получавшего руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ, после отмены руксолитиниба в Д+50 в дальнейшем отмечалось развитие острой РТПХ 2-й степени [10]. После добавления циклоспорина А явления острой РТПХ полностью разрешились. Вторая пациентка в настоящий момент продолжает получать руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ в связи с ранними сроками после алло-ТГСК.

В этом исследовании мы проанализировали наш опыт применения ингибитора JAK, руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии. Открытие в 2005 г. мутации в гене Янус-киназы JAK2V617F способствовало появлению первого таргетного препарата, который показал высокую эффективность в лечении больных с МФ [15]. Следует отметить, что терапия руксолитинибом сопровождается уменьшением спленомегалии (51%), конституциональных симптомов (50%), улучшением качества жизни, частичным регрессом фиброза в костном мозге, снижением уровня провоспалительных и проангиогенных цитокинов [3, 17]. Кроме того, руксолитиниб улучшает общую выживаемость больных МФ в сравнении с другой лекарственной терапией (81 и 61 % соответственно) [16]. В нашем исследовании ответ на терапию руксолитинибом был



Иммунологические эффекты руксолитиниба: ¹Heine A. // Blood. — 2013. — 122 (7). — P. 1192 — 1202; ²Nicholson S. PNAS. — 1994. — № 91. — P. 2985 — 2988; ³Choi J. // PLOS, 2014

достигнут у 64 % пациентов. В структуре ответа отмечалось в основном уменьшение размеров селезенки, конституциональных симптомов. Полного ответа в отношении размеров селезенки в нашей группе не отмечалось.

Однако в настоящий момент единственным методом терапии, позволяющим излечить больных МФ, остается алло-ТГСК. Большинство пациентов с МФ находятся в активной фазе заболевания на момент выполнения алло-ТГСК, что, как правило, сопровождается наличием выраженной спленомегалии, конституциональных симптомов. Предположительно, это ухудшает результаты алло-ТГСК и проявляется более высокой частотой неприживления трансплантата, трансплантационной летальности [1, 12, 2, 8]. Таким образом, разработка протоколов терапии до алло-ТГСК чрезвычайно актуальна для пациентов с МФ.

В настоящее время появляется все больше данных об успешном применении руксолитиниба для подготовки больных МФ к алло-ТГСК.

В исследовании T. Stubig et al. у 22 пациентов оценивалась эффективность применения руксолитиниба перед алло-ТГСК. Частота полных ответов составила 45 %, частичных ответов – 24 %, отсутствие ответа – 31 %. Медиана наблюдения составила 12 месяцев, 1-летняя ОВ – 81 %, при этом ОВ пациентов, ответивших на терапию руксолитинибом ($n = 12$), была выше в сравнении теми, кто не ответил или утратил ответ ($n = 10$) – 100 против 60 %, $p = 0,02$ [14].

В одном из исследований описана токсичность при использовании руксолитиниба перед алло-ТГСК в виде синдрома лизиса опухоли, кардиогенного шока [11].

По данным последнего более крупного ретроспективного исследования с использованием руксолитиниба, перед алло-ТГСК у 100 пациентов с МФ наличие ответа на предтрансплантационную терапию достоверно улучшало общую выживаемость [13].

В нашем исследовании у 2 больных отмечалась стабилизация заболевания, и только у 2 других пациентов достигнуто уменьшение размеров селезенки и исчезновение конституциональных симптомов на фоне терапии руксолитинибом перед алло-ТГСК.

Мы также проанализировали опыт применения руксолитиниба в посттрансплантационном периоде. Следует отметить, что ингибитор JAK1/2 руксолитиниб показал свою эффективность не только в качестве таргетного препарата с противоопухолевой эффективностью, но и как препарат для лечения стероид-рефрактерной острой и хронической РТПХ [18].

Этот эффект обусловлен иммуносупрессивным действием руксолитиниба, который подавляет передачу сигнала от рецепторов различных цитоки-

нов (интерлейкин (ИЛ)-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15 и др.) в Т-лимфоцитах и дендритных клетках. Это приводит к уменьшению экспансии и миграции аллореактивных Т-клеток, блокированию презентации антигенов, дифференцировке и миграции дендритных клеток (рисунок) [7]. Благодаря таким свойствам препарат успешно применялся в лечении стероид-рефрактерной РТПХ. При этом обращает на себя внимание разнонаправленное действие руксолитиниба в отношении подавления клонов аллореактивных клеток, обуславливающих противоопухолевый эффект и развитие РТПХ. По данным проведенных исследований, на преклиническом и клиническом этапе частота рецидива основного заболевания на фоне лечения РТПХ была достаточно низкой – 9,3 % для острой и 2,4 % для хронической РТПХ [18]. Таким образом, руксолитиниб способен избирательно подавлять развитие РТПХ и не оказывать при этом влияния на эффект «трансплантат против лейкоза» (рисунок) [4].

Учитывая эти результаты, мы применяли руксолитиниб в посттрансплантационном периоде с противорецидивной целью и в качестве профилактики РТПХ. Следует отметить, что у обоих пациентов не отмечалось существенной гематологической и негематологической токсичности. Также у этих пациентов было достигнуто приживание, в настоящий момент достигнута и сохраняется независимость от гемотрансфузий, цитогенетическая, молекулярно-генетическая ремиссия заболевания. У 1 пациента, получавшего руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ, после отмены руксолитиниба на $D + 50$ в дальнейшем отмечалось развитие острой РТПХ 2-й степени. После добавления циклоспорина А явления острой РТПХ полностью разрешились.

По данным литературы, существует одно сообщение о применении руксолитиниба в посттрансплантационном периоде у 4 пациентов с ПМФ, пост-ИП-МФ и хроническим миеломоноцитарным лейкозом с фиброзом костного мозга. Терапия руксолитинибом была начата в среднем через 2 месяца после алло-ТГСК. Авторы сообщают об отсутствии существенных токсических явлений на фоне терапии руксолитинибом [5].

Таким образом, данные нашего небольшого исследования свидетельствуют в пользу того, что руксолитиниб может безопасно применяться как в предтрансплантационном, так и в раннем посттрансплантационном периоде и, вероятнее всего, значительно не увеличивает риск первичного неприживания после алло-ТГСК. Также следует отметить отсутствие случаев острой РТПХ тяжелой степени в раннем посттрансплантационном периоде на фоне профилактики с использованием руксолитиниба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря появлению ингибиторов JAK результаты терапии пациентов с МФ значительно улучшились. Использование руксолитиниба в качестве предтрансплантационной терапии позволяет сократить объем опухолевой массы и достоверно увеличить выживаемость больных МФ после алло-ТГСК без существенного повышения токсичности. В настоящий момент обсуждается иммуносупрессивное действие руксолитиниба и его эффективность в отношении лечения стероид-рефрактерной РТПХ без отрицательного влияния на эффект «трансплантата против лейкоза». Исследования с включением большего количества пациентов помогут более четко определить роль руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии МФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akpek G., Pasquini M. C., Logan B. et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 2013. — № 48(6). — P. 825–831.
2. Ballen K. K., Shrestha S., Sobocinski K. A. et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2010. — № 16(3). — P. 358–367.
3. Bradley E. C., Erickson-Viitanen S., Vaddi K. et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis // *NEJM.* — 2010. — № 362(15). — P. 1117–1127.
4. Choi J.L., Alahmari B. et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect // *PLoS One.* — 2014. — № 9(10). — P. 1117–1127.
5. Eswar T., Saranya K. Experience with Administration of Ruxolitinib after Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) in Patients with Myelofibrosis // *Biol. Blood Marrow Transpl.* — 2015. — № 21. — P. 315.
6. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS Plus?: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count and Transfusion Status // *JCO.* — 2011. — № 29(4). — P. 392–397.
7. Heine A., Andrea S., Held E. et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo* // *Blood.* — 2013. — № 122(7). — P. 1192–1203.
8. Kroger N., Holler E., Kolbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // *Blood.* — 2009. — № 114(26). — P. 5264–5270.
9. Kvasnicka H. M., Van Der Walt J. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // *Haematologica.* — 2005. — № 90. — P. 1128–1132.
10. Przepiorka K. H., Weisdorf D., Martin P. Consensus Conference on Acute GVHD Grading // *Bone Marrow Transplant.* — 1995. — № 15(6). — P. 825–828.
11. Robin M. Ruxolitinib Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Patients With myelofibrosis?: a Preliminary Descriptive Report Of The JAK ALLO Study, a Phase II Trial Sponsored By Goelams-FIM In Collaboration With The Sfgmtc // *ASH.* — 2013. — Abstract 306.
12. Rondelli D., Goldberg J. D., Isola L. et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis // *Blood.* — 2014. — № 124(7). — P. 1183–1191.
13. Shanavas M., Popat U. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors // *Biol. Blood Marrow Transpl.* — 2016. — № 22. — P. 432–440.
14. Stubbig T., Alchalby H., Ditschkowski M. et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis // *Leukemia.* — 2014. — № 28(8). — P. 1736–1738.
15. Teo S., Tiedt R., Passweg J. R. et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 // *NEJM.* — 2005. — № 352(17). — P. 1779–1790.
16. Vannucchi A. M., Kantarjian H. M., Kiladjian J.-J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis // *Haematologica.* — 2015. — № 100(9). — P. 1139–1145.
17. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J. et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I // *Haematologica.* — 2015. — № 100(4). — P. 479–488.
18. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey // *Leukemia.* — 2015. — № 29(10). — P. 2062–2068.

РЕЗЮМЕ

М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова, Ю. Ю. Власова, В. В. Байков, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

Применение ингибитора JAK1 и JAK2 руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии пациентов с миелофиброзом

Первичный миелофиброз (ПМФ) — хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, непрерывно прогрессирующим течением. Алло-ТГСК в настоящий момент является единственным методом терапии, позволяющим излечить больных ПМФ. Однако большая часть пациентов на момент алло-ТГСК находится в активной фазе заболевания. Использование ингибиторов JAK позволяет уменьшить объем опухолевой массы перед алло-ТГСК. Проанализирован опыт применения руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии пациентов с ПМФ, а также больных с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией с трансформацией в миелофиброз.

Ключевые слова: миелофиброз, ингибитор Янус-киназы, руксолитиниб, алло-ТГСК.

SUMMARY

M. V. Barabanshchikova, E. V. Morozova, Yu. Yu. Vlasova, V. V. Baykov, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev

Application of inhibitor JAK1 and JAK2 ruxolitinib as pre- and posttransplant therapy in patients with myelofibrosis

Primary myelofibrosis (PMF) is a chronic BCR-ABL — negative myeloproliferative disorder with progressive clinical course. Allogeneic stem cell transplantation is the only treatment option in patients with PMF with curative potential. Most of PMF patients have active disease phase at the moment of allo-HSCT. The Janus-kinase inhibitor ruxolitinib is effective in decreasing of tumor mass before allo-HSCT. Here we report our experience in administration of ruxolitinib as pre- and posttransplant therapy of patients with PMF as well as patients with polycythemia vera and essential thrombocythaemia with transformation into myelofibrosis.

Keywords: myelofibrosis, Janus-kinase inhibitor, ruxolitinib, allo-HSCT.